

Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale

M. Rainfray, S. Richard-Harston, N. Salles-Montaudon, J.P. Emeriau

L'ESSENTIEL

■ **Deux situations différentes** : 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 propres. Le vieillissement rénal est très variable d'un individu à l'autre et d'une population de sujets à une autre.

■ **Au cours du vieillissement commun** : Les modifications anatomiques sont minimales et les modifications fonctionnelles concernent essentiellement la filtration glomérulaire et la régulation des métabolismes du sel et de l'eau. Chez les sujets âgés considérés comme sains c'est-à-dire indemnes de toute pathologie et ne prenant pas de médicaments, la filtration glomérulaire diminue progressivement pour atteindre une valeur, pour la clairance de la créatinine, de 80 ml/mn à 80 ans, ce qui n'entraîne aucun retentissement fonctionnel.

■ **Chez les patients âgés hospitalisés** : L'insuffisance rénale aiguë est très fréquente en rapport avec l'inflammation, l'infection, la déshydratation ou des associations médicamenteuses perturbant la régulation de la filtration glomérulaire. L'altération des fonctions tubulaires expose les sujets âgés à un risque accru de déshydratation qui doit être prévenue dans certaines circonstances bien connues (troubles digestifs, régime sans sel, anorexie). Une estimation de la clairance de la créatinine est indispensable au cours de tout épisode médical aigu (en particulier lorsqu'il s'agit d'une infection) nécessitant la prescription de médicaments à élimination rénale pour en adapter régulièrement les doses.

Presse Med 2000 ; 29:1373-8 © 2000, Masson, Paris

Il est toujours très difficile, chez l'homme, de différencier les effets du vieillissement intrinsèque de ceux du vieillissement extrinsèque. Le vieillissement intrinsèque dépend essentiellement de facteurs génétiques alors que le vieillissement extrinsèque dépend de facteurs environnementaux (exposition solaire, régime alimentaire, climat) et des facteurs morbides représentés par les maladies dont l'incidence augmente avec l'âge. Le vieillissement rénal a été particulièrement bien étudié chez le rat. Chez cet animal, le rôle prédominant des facteurs extrinsèques (régime alimentaire riche en protéines et en calories, exposition aux germes pathogènes, obésité, hypertension artérielle, néphropathies) dans les modifications rénales liées au vieillissement est maintenant bien connu [1]. Le contrôle simultané des facteurs génétiques, infectieux et nutritionnels permet de limiter les effets du vieillissement rénal à de discrètes modifications anatomiques et fonctionnelles, d'empêcher l'apparition d'insuffisances rénales et d'allonger de 30 % la durée de vie de ces animaux. Si l'extrapola-

tion de telles données à l'homme est toujours délicate, elles suggèrent néanmoins que les altérations rénales observées chez les sujets âgés sont dues autant à des facteurs extrinsèques qu'au vieillissement intrinsèque [2]. Une prévention plus énergique à l'âge adulte des maladies telles que l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, le diabète et le traitement de ces mêmes maladies dans le grand âge devraient ainsi pouvoir réduire les effets de ce que l'on attribue trop souvent au vieillissement rénal physiologique.

Le vieillissement rénal physiologique est caractérisé par une limitation de l'adaptation de la réponse rénale à différentes situations qui perturbent l'homéostasie de l'organisme.

LES MODIFICATIONS ANATOMIQUES RÉNALES

Les modifications anatomiques les plus souvent décrites chez les sujets âgés sont une diminution de la taille du rein avec diminu-

tion du parenchyme cortical et augmentation de la graisse perisinusale [3]. Des études en tomodensitométrie confirment ces données [4]. En microscopie optique, on note un épaississement de la membrane basale glomérulaire [5], un amincissement de la paroi de l'épithélium tubulaire et un degré variable de fibrose interstitielle. La media des vaisseaux intra-rénaux est épaissie et 20 % environ de glomérules à 80 ans sont hyalins [6]. Cette sclérose glomérulaire et interstitielle pourrait être en rapport avec la toxicité des produits de la glycation (Advanced Glycation End products) résultant des interactions glucose-protéines de structure, dont les taux plasmatiques et tissulaires augmentent avec l'âge et qui induisent des modifi- ●●●

Centre Régional de Gériatrie Henri Choussat, Hôpital Xavier Arnoz, Pessac.

Correspondance : M. Rainfray, Centre Régional de Gériatrie Henri Choussat, Hôpital Xavier Arnoz, avenue du Haut Lévêque, F 33604 Pessac.

Tél. : 05 56 55 65 57 - Fax : 05 56 55 65 60.

e-mail : muriel.rainfray@chu-aquitaine.fr

Reçu le 4 août 1999 ; accepté le 10 avril 2000.

cations du collagène du tissu conjonctif et de la matrice extra-cellulaire [7] et interfèrent avec la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) entraînant un défaut de la relaxation vasculaire et une hypertension artérielle (HTA). Enfin, les kystes corticaux uni ou bilatéraux réalisant au maximum des multikystoses rénales augmentent avec l'âge. Ces multikystoses sont bien différentes de la polykystose rénale, maladie héréditaire, dans laquelle les reins sont augmentés de volume et qui évolue à plus ou moins long terme vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Les modifications fonctionnelles

Elles sont connues grâce à des travaux physiologiques déjà très anciens effectués sur des sujets âgés considérés comme sains.

Le flux sanguin rénal

Mesuré par la clairance de l'acide para amino hippurique (PAH), il diminue de moitié entre 20 et 80 ans au rythme de 10 % par décennie environ [8]. Cette diminution est associée à une augmentation des résistances des artères afférentes et efférentes du glomérule [9].

La réserve fonctionnelle rénale

Mesurée après perfusion d'acides aminés, elle diminue chez les sujets âgés dans certaines études [2]. En fait, des mesures effectuées sur des sujets âgés 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 même la réserve fonctionnelle rénale peut rester normale [10].

La filtration glomérulaire

Elle diminue aussi avec l'âge mais les résultats sont très variables d'une population à l'autre.

Les résultats de plusieurs études transversales et longitudinales, effectuées sur différentes populations [11-13, 18, 19, 21] concordent pour mettre en évidence une diminution de la fonction rénale avec l'âge. Dans les études de physiologie, la filtration glomérulaire est déterminée par la mesure de la clairance de l'inuline et de la créatinine et les patients ont rarement plus de 80 ans, âge à partir duquel le recueil des urines de

24 heures est souvent faussé par une vidange vésicale incomplète et/ou des difficultés de compréhension. Les études épidémiologiques utilisent le simple dosage de la créatinine plasmatique et une estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft & Gault [14]. Cette formule validée dans différentes classes d'âge par de nombreux travaux [15], sous-estime la clairance de la créatinine de 20 à 30 % chez les sujets de plus de 80 ans [16, 17].

Cette diminution de la filtration glomérulaire est modérée dans l'étude transversale de Rowe *et al.* [18] portant sur les volontaires sains inclus dans la Baltimore Longitudinal Study of Aging, la clairance de la créatinine passant de 140 à 80 ml/mn/1,73m² entre 20 et 80 ans, n'entraînant pas de troubles métaboliques majeurs et n'étant pas responsable d'une mortalité particulière. Cette réduction est en fait variable d'un sujet à l'autre comme le montrent Linderman *et al.* dans l'étude longitudinale effectuée sur la même population [19], puisqu'il est possible d'individualiser 3 groupes distincts : un groupe de sujets dont la fonction rénale ne se modifie pas au cours des ans, un groupe dans lequel elle s'altère légèrement et un dernier groupe dans lequel elle diminue franchement. Ceci illustre bien le fait que la variabilité des résultats est une donnée commune à toute recherche chez le sujet âgé et permet d'individualiser la notion de vieillissement réussi par opposition au vieillissement commun [20]. Enfin, les résultats de la Bronx Longitudinal Aging Study [21] incluant 488 sujets de plus de 75 ans suivis 3 ans sont en faveur, d'une manière surprenante, d'une stabilisation voire d'une amélioration de la fonction rénale avec le temps mais un certain nombre de biais faussent ces résultats (dépistage et traitement d'une hypertension artérielle (HTA) en cours de suivi, nombre important de perdus de vue). 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 [22, 23]. Une seule étude transversale portant sur 4000 sujets de plus de 70 ans

vivant à domicile tient compte de l'influence de l'état de santé et des prescriptions médicamenteuses sur la fonction rénale [24]. La détérioration de la fonction rénale est bien plus importante chez ces sujets non sélectionnés puisque la clairance de la créatinine passe chez les hommes de 60 ml/mn à 71-75 ans à 32,4 ml/mn à 90 ans et chez les femmes 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 noirs, les sujets ayant une limitation des activités de la vie quotidienne, une HTA, un diabète, une maladie cardiaque, des diurétiques, des médicaments cardiovasculaires. De même, la fonction rénale des patients âgés hospitalisés pour des raisons non néphrologiques est également altérée puisque dans l'étude de Charmes et Merles [25], la clairance de la créatinine, estimée par la formule de Cockcroft et Gault, de 544 patients âgés de 84,8+/-6,4 ans est de 33+/-14 ml/mn.

Il est toujours difficile, dans les études épidémiologiques, d'attribuer les modifications observées de la fonction rénale au seul âge du fait de l'impossibilité de contrôler de nombreux paramètres. Des toxiques de l'environnement comme le plomb, l'argent ou le cadmium peuvent donner, au cours d'intoxications chroniques, des insuffisances rénales [26]. Deux études récentes, effectuées en population générale, ont mis en évidence une relation inverse entre la clairance de la créatinine et la plombémie chez des sujets non exposés professionnellement, posant la question de la toxicité rénale de ce métal en dehors de toute intoxication [27, 28]. Ce fait a été également rapporté avec le cadmium [29] confirmant le possible rôle néfaste, pour la fonction rénale, d'une exposition prolongée non professionnelle à différents toxiques de l'environnement.

Les fonctions tubulaires

Le vieillissement entraîne une limitation du contrôle des métabolismes du sel et de l'eau.

Contrôle du métabolisme du sel

La régulation du métabolisme du sodium est limitée chez le sujet âgé. L'activité rénine plasmatique (ARP) et l'aldostérone sont diminuées au repos et les réponses aux

stimulations habituelles que sont l'orthostatisme, la déplétion volumique, l'expansion sodée sont émoussées par rapport à celles de sujets plus jeunes [30, 31]. La diminution de production hépatique de l'angiotensinogène, des modifications anatomiques de la macula densa liées à l'âge, l'insuffisante sécrétion de progestérone et d'estradiol peuvent rendre compte la diminution de sécrétion de rénine [32]. La diminution de la kallibréine qui active la transformation de la rénine inactive en rénine active [33], explique la diminution de la rénine active dans le plasma. Au maximum, un syndrome d'hyporénine-hypoaldostéronisme peut s'installer en cas de circonstances favorisant telles qu'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Du fait de ces modifications, la tolérance à un régime désodé strict est très médiocre aboutissant rapidement à une déshydratation extra-cellulaire. A l'inverse, une surcharge hydrosodée sera éliminée, mais avec retard, grâce à l'élévation du Facteur Atrial Natriurétique liée à l'âge [34] dont l'action sur l'excrétion sodée dans le tube contourné proximal est importante en cas de surcharge hydrosodée.

Contrôle du métabolisme de l'eau

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. A l'inverse, une charge en eau de 15 ml/kg est éliminée plus lentement (6-8 h) que chez l'adulte où 80 % de la quantité d'eau ingérée doit être éliminée en 4 h [35]. En cas de déshydratation, la réabsorption de l'eau dans le tube collecteur est limitée malgré une sécrétion d'ADH normale et des taux plasmatiques plus élevés que chez l'adulte [36, 37]. Des études effectuées chez l'animal montrent que le nombre et l'affinité des récepteurs V2 de l'ADH ne semblent pas diminués au cours du vieillissement alors que l'AMPC intra-cellulaire, résultant de la stimulation de ces récepteurs, est diminuée et l'expression des aquaporines permettant le passage de l'eau à travers la paroi du tube collecteur est réduite [38]. Les diurétiques de l'anse régulièrement prescrits chez nombre de sujets âgés, perturbent le gradient osmo-

laire cortico-papillaire dont la création dans l'anse de Henlé est indispensable à la réabsorption de l'eau dans le tube collecteur.

Contrôle de l'équilibre acido-basique

Les modifications dues au vieillissement sont minimales. On constate un léger retard à l'élimination d'une charge acide chez le sujet âgé [39]. Cette discrète modification est liée à la diminution de la masse rénale active plus qu'à un défaut particulier de l'excrétion des ions H⁺ dû au vieillissement. Chez les sujets ayant un hyporénine - hypoaldostéronisme, une acidose tubulaire de type IV peut être observée associant un pH urinaire normal et une diminution de l'acidité titrable.

LES CONSÉQUENCES CLINIQUES DU VIEILLISSEMENT RÉNAL COMMUN

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. Or on sait 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. La rupture de ce cercle vicieux par un traitement préventif est un enjeu majeur de la prise en charge des lésions rénales des sujets âgés. Les mécanismes conduisant à l'auto-aggravation des lésions ont d'abord été mis en évidence chez le rat par Brenner [40] puis ont été la source de nombreux travaux chez l'homme dans les 10 dernières années. Il s'agit essentiellement de l'augmentation de la pression intra-glomérulaire entraînant une hyperfiltration dans les glomérules fonctionnels restants et de facteurs activant la prolifération des cellules mésangiales, endothéliales et épithéliales [41]. 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 des lipides et la prescription d'inhibiteurs d'enzyme de

conversion (IEC) [42]. Si plusieurs études ont prouvé 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 [43]. 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 [44]. Dans l'étude REIN [45], 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 3 g/24 h à l'inclusion.

Un contrôle rigoureux de la pression artérielle par un IEC associé à un régime modérément restreint en protéides (qui est habituel chez la plupart des personnes âgées) est donc la base du traitement préventif de l'aggravation des lésions rénales.

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 :

- Régime sans sel : le régime désodé est à proscrire chez le sujet âgé sauf en cas de grand syndrome oedémateux. 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.
- Anorexie de plusieurs jours. Cette situation est particulièrement fréquente au cours d'épisodes dépressifs, de troubles digestifs et d'infections.
- 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 (encombrement bronchique, antibiotiques) et une diminution de la sensation de soif avec l'âge [46]. 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 déshydratations se présentent sous 2 formes :

- avec hyponatrémie chez les patients dont les pertes sodées sont supérieures aux pertes hydriques (diurétiques de l'anse) ou que l'on a réhydraté avec des solutés hypotoniques en excès. L'hyponatrémie s'explique en effet le plus souvent par une réhydratation inappropriée [47], parfois par une sécrétion inappropriée d'ADH liée à une pneumopathie ou à des psychotropes [48] ;

- avec hypernatrémie lorsque les pertes d'eau sont supérieures à celle de sel mais surtout chez les patients ayant un trouble de la soif ou de la régulation centrale de la sécrétion d'ADH [49, 50]. Sont particulièrement concernés les patients hospitalisés ayant des maladies neurologiques dégénératives ou des séquelles d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et les tubulopathies aiguës

Elles sont très fréquentes [51] 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 cytokines [52, 53] ;

- les associations médicamenteuses empêchant la régulation normale de la filtration glomérulaire : IEC et diurétiques. La iatrogénie apparaît lorsqu'un facteur nouveau survient : troubles digestifs responsables d'une déshydratation, prescription

d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en prise importante ou prolongée qui entraînent une vasoconstriction de la médullaire ;

- les injections de produits de contraste iodés chez les diabétiques mal équilibrés ou 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 une insuffisance cardiaque, au prix d'une élévation modérée de la créatininémie. Néanmoins le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients ayant une sténose athéromateuse bilatérale des artères rénales, à l'introduction du traitement ou lors d'un épisode aigu entraînant une hypoperfusion rénale, est mal évalué car le dépistage de ces sténoses n'est pas fait systématiquement chez tous les insuffisants cardiaques. Les grandes études portant sur l'efficacité et la tolérance des IEC ou des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque n'ont pas montré d'effet péjoratif majeur sur la fonction rénale. Dans l'étude ELITE [54] incluant des patients de plus de 65 ans, une élévation persistante et modérée de la créatininémie n'a été manifeste que chez 10,5 % des patients et que le traitement n'a dû être arrêté du fait d'une insuffisance rénale aiguë que chez moins de 2 % des patients. Cependant une étude récente incluant des patients plus âgés (77,5 +/-5,6ans), insuffisants cardiaques susceptibles de recevoir des IEC, a montré que la recherche systématique de sténoses des artères rénales par angio-IRM était positive dans 34 % des cas [55]. Les patients ayant une sténose athéromateuse rénale étaient plus âgés (80,7 +/-5,6 ans) et leur fonction rénale plus altérée (créat 201 +/-56 vs 136 +/-40 $\mu\text{mol/l}$) que ceux indemnes de sténoses.

Les insuffisances rénales fonctionnelles disparaissent vite avec la réhydratation et la suppression temporaire des associations médicamenteuses toxiques et/ou le traitement de l'infection. Méconnue, l'insuffisance rénale fonctionnelle peut évoluer vers l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose tubulaire qui nécessite une prise en charge spécialisée et dont le pronostic est

fortement influencé par l'âge. Dans une étude espagnole [56], 36 % des patients hospitalisés pour IRA ont plus de 70 ans. Les facteurs favorisant l'IRA sont souvent présents chez les sujets âgés : hypoperfusion rénale, sepsis, médicaments néphrotoxiques (aminosides), altération chronique de la fonction rénale. Un sepsis grave, un âge avancé, une insuffisance respiratoire aiguë, des troubles de la conscience, une oligurie, une insuffisance cardiaque aiguë, une hypotension, une hypovolémie sont des facteurs prédictifs de mortalité dans l'IRA [57]. 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'IRA et les critères de gravité présents. Le manque d'étude chez des patients hospitalisés dans les services de gériatrie ne permet pas de connaître la prévalence de l'IRA chez les patients très âgés ni le nombre d'entre eux pour lesquels un transfert en réanimation ou en néphrologie est réfuté d'emblée.

Réduction des prescriptions

Un grand nombre d'accidents iatrogènes observés chez les sujets âgés sont dus à la méconnaissance des modifications de la fonction rénale. Celle-ci devrait être appréciée chez tous les patients âgés recevant des drogues à élimination rénale. En cas de maladie aiguë, surtout s'il s'agit d'une infection, il ne faut pas se contenter d'un dosage de créatinine antérieur car l'association sepsis - déshydratation - médicaments a pu, en quelques jours, modifier considérablement la fonction rénale. Celle-ci, par ailleurs, doit être contrôlée en cours de traitement lorsque l'on prescrit des drogues potentiellement néphrotoxiques.

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/mn 2 mesures sont indispensables :

- réduire les doses de médicaments ayant une élimination rénale et une marge thérapeutique étroite (digoxine, dépakine, aminosides, vancomycine) en fonction de la clairance de la créatinine. C'est pour ces médicaments qu'il est utile de s'aider de dosages sériques ou d'un monitoring modé-

lisé [58]. La plupart des antibiotiques [59] doivent être utilisés à moindre dose (amoxicilline, quinolones) ou en espaçant les prises pour les aminosides et la vancomycine dont la néphrotoxicité est bien plus fréquente chez les sujets âgés et en association au furosemide [60]. La plupart des anticancéreux

sont également à élimination rénale et doivent être réduits : méthotrexate, bléomycine, cyclophosphamide, melphalan [61] ;

– diminuer voire supprimer les médicaments réduisant le flux sanguin rénal, en cas de maladie aiguë : diurétiques, anti-hypertenseurs, IEC.

Lorsque l'insuffisance rénale est plus sévère (Ccréat < 30 ml/mn), les doses de nombreux autres médicaments à élimination non rénale, doivent être réduites du fait de la diminution du volume de distribution et des fixations protéiques induites par l'insuffisance rénale. □

MAIN POINTS

Aging effects on renal function and practical implications for health care

■ **Physiological aging:** Anatomical and physiological renal changes occur during normal aging in humans. These changes are different from the renal effects of many diseases frequently linked to aging and which require specific diagnosis, prevention and therapy. Renal aging varies from one patient to another or from one population to another. During common aging, anatomical changes are mild and physiological changes mainly affect glomerular filtration rate and water and salt metabolism regulation.

■ **In the elderly:** Glomerular filtration rate decreases slowly in healthy elderly people to reach 80 ml/mn at 80 years without any metabolic consequence. However, in old hospitalized patients, acute renal failure is

frequent and occurs mainly during inflammatory or infectious disorders, dehydration or drug combinations enhancing regulation of glomerular filtration. Tubular function changes expose the elderly to increasing risk of dehydration which could be prevented in highly predictable situations such as gastrointestinal symptoms, poorly salted diets or anorexia. Estimation of the creatinine clearance is necessary whenever an acute medical events, mostly infectious diseases, occur in elderly people to adapt drugs doses to renal catabolism.

M. Rainfray, S. Richard-Harston, N. Salles-Montaudon, J.P. Emeriau
Presse Med 2000 ; 29:1373-8 © 2000, Masson, Paris

[Références]

1. Baylis C, Corman B. The aging kidney : insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 4:699-709.
2. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7:1106-22.
3. Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 1986 ; 21:379-84.
4. McLaghan M. Anatomic structural and vascular changes in the aging kidney. In Nunez JF, Cameron JS - Renal function and disease in the elderly, p3-26. London, Butterworths, 1987.
5. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986 ; 80:435-42.
6. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987 ; 31:1153-9.
7. Vlassara H, Bucala R, Stricker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation : biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *J Lab Invest* 1994 ; 70:138-51.
8. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950 ; 29:496-508.
9. Mac Donald RK, Solomon DH, Shock NW. Aging as a factor in the renal hemodynamic changes induced by a standardised pyrogen. *J Clin Invest* 1951 ; 30:457-62.
10. Fliser D, Zeier M, Nowack R *et al.* Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3:1371-7.
11. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984 ; 26:861-8.
12. Larsson M. Renal function in an elderly population. *Scand J Clin Lab Invest* 1986 ; 46:593-8.
13. Danziger RS, Tobin JD, Becker LC *et al.* The age-associated decline in glomerular filtration in healthy normotensive volunteers. Lack of relationship to cardiovascular performance. *J Am Geriatr Soc* 1990 ; 38:1127-32.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16:31-41.
15. Gault MH, Longrich LL, Hamett JD. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992 ; 62:249-56.
16. Goldberg TH, Finkelstein MS. Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 1987 ; 147:1430-3.
17. Bliss NIR, Vellupillai S, Julian PAC *et al.* Measured and predicted creatinine clearance. *Lancet* 1987 ; i:815.
18. Rowe JW, Andres R, Tobin JD. The effects of age on creatinine clearance in men : a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1979 ; 31:155-63.
19. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985 ; 33:278-85.
20. Rowe JW, Kahn RL. Human aging : usual and successful. *Science* 1987 ; 237:143-9.
21. Feinfeld DA, Guzik H, Carvounis CP *et al.* Sequential changes in renal function tests in the old old: results from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43:412-14.
22. Tung P, Levin SR. Nephropathy in non-insulin dependant diabetes mellitus. *Am J Med* 1988 ; 85(suppl.5A):131-6.
23. Rostand SG, Brown G, Kirk K *et al.* Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989 ; 320:684-8.
24. Salive ME, Jones CA, Guralnik JM *et al.* Serum creatinine levels in older adults: relationship with health status and medications. *Age Ageing* 1995 ; 24:142-50.
25. Charnes JP, Merle L. Les conséquences du vieillissement rénal en thérapeutique. *La Revue de Gériatrie* 1996 ; 21:447-52.
26. Bennet WM. Lead nephropathy. *Kidney Int* 1985 ; 28:212-20.
27. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP and the Cadmibel Study Group. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *N Engl J Med* 1992 ; 327:151-6.
28. Payton M, Hu H, Sparrow D. Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140:821-9.
29. Staessen JA, Lauwerys RR, Roels HA *et al.* Renal function and historical environmental cadmium pollution from zinc smelters. *Lancet* 1994 ; 343:1523-7.
30. Weidman P, de Myttenaere-Burzein S, Maxwell NH *et al.* Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 1975 ; 8:325-33.
31. Crane MG, Harris JJ. Effects of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 1976 ; 87:947-59.
32. Belmin J, Lévy BI, Michel JB. Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in later life. *Drugs Aging* 1994 ; 5:391-400.
33. 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.
34. Ohashi M, Fujio N, Nawata H. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged man. *J Clin Endocr Metab* 1987 ; **64**:81-5.
 35. Miller M, Gold GC, Friedlander DA. Physiological changes of aging affecting salt and water balance. *Rev Clin Gerontol* 1991 ; **1**:215-30.
 36. Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW *et al*. The response of arginin vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man. The impact of aging. *J Gerontol* 1978 ; **33**:39-47.
 37. Faull CM, Holmes C, Baylis PH. Water balance in elderly people. Is there a deficiency of vasopressin? *Age Ageing* 1993 ; **22**:114-20.
 38. Teillet L, Preisser L, Verbavatz JM *et al*. Vieillesse rénale : mécanismes cellulaires des troubles de l'équilibre hydrique. *Thérapie* 1999 ; **54**:147-54.
 39. Agarwal BN, Cabebe FG. Renal acidification in elderly subjects. *Nephron* 1980 ; **6**:291-6.
 40. Brenner BM, 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 pregressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982 ; **307**:652-9.
 41. Wolf G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms. *Néphrologie* 1998 ; **19**:451-6.
 42. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988 ; **25**:1657-66.
 43. Lewis E, Hunsicker L, Bain R *et al*. For the collaborative study group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; **329**:1458-62.
 44. Giatras I, Lau J, Levey A *et al*. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on the progression of non-diabetic renal disease. A meta-analysis of randomised trials. *Ann Intern Med* 1997 ; **127**:337-45.
 45. The GISEN group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline of glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 ; **349**:1857-63.
 46. Mack GW, Waseman CA, Langhans GW *et al*. Body fluid balance in dehydrated healthy older men: thirst and renal osmoregulation. *J Appl Physiol* 1994 ; **76**:1615-23.
 47. Sharma H, Pompei P. Antidepressant-induced hyponatremia in the aged. Avoidance and management strategies. *Drugs Aging* 1996 ; **8**:430-5.
 48. Goldstein CS, Braunstein S, Goldfarb B. Idiopathic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion possibly related to age. *Ann Intern Med* 1993 ; **99**:185-8.
 49. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996 ; **124**:197-203.
 50. Ayus JC, Arieff AI. Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol* 1996 ; **16**:277-88.
 51. Rosenfeld JB, Shohat J, Groskopf I *et al*. Acute renal failure : a disease of the elderly ? *Adv Nephrol* 1987 ; **6**:59-63.
 52. Camussi G, Ronco C, Montrucchio G. Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney Int* 1998 ; **66**:S38-42.
 53. Kamik AM, Bashir R, Khan FA *et al*. Renal involvement in the systemic inflammatory reaction syndrome. *Ren Fail* 1998 ; **20**:103-16.
 54. Pitt B, Segal R, Martinez FA *et al*. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study ELITE). *Lancet* 1997 ; **349**:747-52.
 55. Mac Dowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ *et al*. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive heart failure. *Lancet* 1998 ; **352**:13-16.
 56. Pascual J, Liano F, Ortuno J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; **6**:144-5.
 57. Kleinknecht D, Pallot JL. Epidémiologie et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë en 1997. *Néphrologie* 1998 ; **19**:49-55.
 58. Debord J, Voultoury JC, Lachatre G *et al*. Pharmacokinetics and dosage regimens of amikacin in intensive care unit patients. *Int J Biomed Comp* 1994 ; **36**:135-7.
 59. Vance-Bryan K, Rotschafer JC, Gilliland SS *et al*. A comparative assessment of vancomycin-associated nephropathy in the young versus the elderly hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1994 ; **33**:811-21.
 60. Yoshikawa T.T. Antimicrobial therapy for the elderly patient. *J Am Geriatr Soc* 1990 ; **38**:1353-72.
 61. Robert J. Age et pharmacocinétique des anticancéreux. *La Revue de Gériatrie* 1995 ; **20**:103-8.

BRÈVE

Le gène NEMO

C'est sur le chromosome X que se localise un gène dénommé NEMO dont les altérations sont responsables d'une maladie héréditaire rare, l'incontinentia pigmenti. Son identification vient d'être faite par des chercheurs de l'Unité 393 Inserm et de l'URA 1773 CNRS de l'Institut Pasteur au sein d'une collaboration internationale (*Nature* 2000 ; **405**:466-72).

Chez le garçon, l'existence d'un gène NEMO défectueux est létale à un stade précoce du développement fœtal d'où un avortement spontané dès les premiers mois de la grossesse. Chez la fille, une partie des cellules utilisant le chromosome X muté sont éliminées aux alentours de la naissance ; les nouveau-nés atteints développent alors une éruption cutanée sous forme de vésicules, ressemblant à la varicelle ou à l'herpès. L'endommagement des cellules cutanées peut être à l'origine de problèmes de pigmentation avec apparition de larges marbrures sur la peau. Les altérations de ce gène NEMO peuvent avoir de nombreuses autres conséquences : anomalies ou absence de dentition, alopecie, déformation des ongles, défauts de vision ou cécité, épilepsie.

L'incontinentia pigmenti touche 1 fille sur 10 000. Mais les signes cliniques et leur sévérité sont très variables d'où un diagnostic difficile en l'absence d'antécédents familiaux.

L'identification du gène responsable constitue une avancée importante pour ce diagnostic et pour éviter ainsi des traitements inappropriés chez des nouveau-nés atteints d'affections cutanées non rapportées jusqu'alors à leur cause réelle.

Dans l'étude qui a permis d'identifier ce gène et qui porte sur plus de 150 familles, environ 80 % des femmes atteintes avaient la même altération du gène ce qui permet d'envisager la réalisation d'un diagnostic prénatal rapide dans la plupart des cas.

Ph. L.