



Les Entretiens
de Bichat
14 sept. 2012
Salle 351
16h – 16h45

Insuffisance rénale chronique du sujet âgé : liens avec le vieillissement rénal

M. Rainfray*, A. Lafargue*, F. Guerville*

* Pôle de Gériatrie Clinique, CHU Bordeaux, Université Bordeaux Segalen, Centre de Gériatrie Henri Choussat, Hôpital Xavier Arnoz, CHU Bordeaux, Avenue du Haut-Lévêque, 33604 Pessac cedex, Tél. : 05 57 65 65 57, Fax : 05 57 65 65 60, email : muriel.rainfray@chu-bordeaux.fr

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale chronique (IRC) atteint 13 à 25 % de la population des sujets de plus de 65 ans mais la fréquence de l'insuffisance rénale terminale n'est que de 1 à 2 %. La fréquence de l'IRC varie en fonction des méthodes utilisées pour l'estimer ou la calculer et des populations de sujets âgés étudiées. L'IRC des sujets âgés est plus un marqueur de risque vasculaire qu'une maladie rénale parenchymateuse. Cependant, lorsque le DFG se situe en dessous de 45 ml/mn/1.73m², la fréquence des maladies parenchymateuses rénales augmente, surtout chez les hommes. Les conséquences cliniques les plus importantes surviennent également lorsque le DFG est inférieur à 45ml/mn/1.73m², définissant ainsi une population particulièrement fragile. Estimer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés en médecine générale reste une nécessité absolue pour éviter les accidents iatrogènes lors de la prescription de médicaments à métabolisme rénal et marge thérapeutique étroite.

MOTS-CLÉS

Insuffisance rénale chronique, sujets âgés, vieillissement rénal, épidémiologie

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60ml/mn/1.73m² évoluant depuis plus de 3 mois. Différents stades d'IRC sont définis en fonction de la baisse du DFG :

30<DFG<60 ml/mn/1.73m² : IRC modérée,

15<DFG<30 ml/mn/1.73m² : IRC sévère,

DFG<15 ml/mn/1.73m² : IRC terminale.

Épidémiologie de l'IRC

Les études aussi bien transversales que longitudinales montrent toutes une diminution régulière de la fonction rénale avec

l'âge⁽¹⁾. Néanmoins la filtration glomérulaire varie en fonction des populations observées et des méthodes utilisées pour la calculer ou l'estimer.

Estimation de la fonction rénale

La créatininémie : chez les sujets âgés, la diminution physiologique de la masse musculaire ou sarcopénie, aggravée parfois par le manque d'exercice physique et la malnutrition, entraîne une baisse du taux de créatinine plasmatique. La créatininémie ne donne donc pas un reflet **même approximatif** de la fonction rénale.

Les équations dérivées de la créatininémie donnent une mesure plus exacte que la clairance de la créatinine utilisant un recueil d'urines. Néanmoins il existe d'importantes variations de mesure chez les sujets âgés selon la formule utilisée et la valeur de la filtration glomérulaire.

La formule de Cockcroft & Gault intégrant le poids, l'âge et le sexe du sujet a été surtout validée dans des populations de patients suivis en néphrologie, donc sélectionnés, et chez peu de sujets vraiment âgés. Elle a été supplantée par la formule Modifications of Diet in Renal Disease⁽²⁾ dont les avantages sont d'avoir été testée en population générale et non pas chez des sujets sélectionnés et surtout de ne pas utiliser le poids qui est un élément moins fiable chez les sujets âgés du fait des modifications de la composition corporelle. Une amélioration de cette formule a été proposée récemment par le groupe collaboratif d'épidémiologie néphrologique américain CKD-EPI.

Le taux de cystatine C plasmatique, beaucoup utilisé chez les enfants, pour estimer la fonction rénale, est moins convaincant chez les adultes et les sujets âgés. Il reste surtout un très bon prédicteur du risque cardio-vasculaire des sujets âgés⁽³⁾.

Une méta-analyse récente⁽⁴⁾, regroupant les études comparatives de ces formules versus la mesure du DFG par une méthode isotopique (gold standard) chez des sujets de plus de 65 ans, montre que lorsque la fonction rénale est dans les limites de la normale, la sensibilité de la formule MDRD est la plus exacte pour apprécier le DFG mais que lorsque la fonction rénale est plus basse, la formule de Cockcroft & Gault est plus proche des résultats de GFR donnés par le gold-standard (clairances isoto-

piques). En ce qui concerne l'adaptation des doses de médicaments à élimination rénale, les études du dossier d'AMM de la plupart de ces médicaments ont utilisé la formule de Cockcroft & Gault et il reste donc sage de continuer à l'employer dans cette indication.

Variations de la fonction rénale avec l'âge

Dans les études transversales portant sur des sujets non sélectionnés de plus de 65 ans, le DFG, quel que soit son mode d'évaluation, diminue régulièrement avec l'âge et, à âge égal, est toujours plus bas chez les femmes que chez les hommes.

Dans l'étude NHANES portant sur 15 000 sujets⁽²⁾, en utilisant la formule MDRD, 24,6 % des sujets de plus de 70 ans ont une IR modérée et 1,3 % une IR sévère.

Dans l'étude épidémiologique française des 3 Cités ayant inclus près de 10000 sujets de plus de 65 ans vivant à domicile, la fonction rénale a été estimée chez 8705 d'entre eux (76,4 ans +/- 18,2). La médiane du DFG estimé par la formule MDRD est de 78 (68-89) ml/mn/1.73m² chez les hommes et de 74 (65-85) ml/mn/1.73m² chez les femmes. Le DFG estimé par la formule CKD-EPI est de 79 (68-87) ml/mn/1.73m² chez les hommes et 77 (67-85) ml/mn/1.73m² chez les femmes. La prévalence du DFG < 60 ml/mn/1.73m², définissant l'insuffisance rénale est de 13,9 % en moyenne dans cette population⁽⁵⁾.

Dans une cohorte de suédois âgés vivant en institution⁽⁶⁾, le MDRD-DFG est de 67,2 ml/mn/1.73m² chez les hommes (82.8 ans) et de 64.9 ml/mn/1.73m² chez les femmes (85.7 ans). Chez les octogénaires hospitalisés dans les services de Médecine Gériatrique pour des raisons variées non néphrologiques, la clairance de la créatinine est souvent beaucoup plus basse quel que soit son mode d'estimation, de l'ordre de 30-40ml/mn.

Le DFG est corrélé à l'existence de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, maladies cardiaques), aux traitements cardio-vasculaires et aussi à dépendance fonctionnelle des sujets, évaluée par les Activities of Daily Living (ADL), ou l'activité physique. Les études longitudinales confirment la diminution moyenne du DFG avec le temps. Dans l'étude des 3 Cités (sous-échantillon de 1298 sujets, étudiés pendant 4 ans), le déclin moyen est de 1.75 ml/mn par an chez les hommes et de 1.41 ml/mn par an chez les femmes. Si l'on considère l'évolution individuelle du DFG au cours du temps, comme dans la cohorte de volontaires sains de la *Baltimore Longitudinal Study of Aging*⁽⁷⁾, on peut distinguer trois modalités évolutives différentes : un premier groupe de sujets chez lesquels la fonction rénale décroît très significativement qui représente ceux ayant des maladies rénales authentiques, un second groupe dans lequel la fonction rénale décroît très peu qui représente l'évolution habituelle ou moyenne de la fonction rénale avec le vieillissement et un troisième groupe dans lequel la fonction rénale reste stable qui correspond à un vieillissement rénal réussi.

Causes de la diminution de la fonction rénale avec l'âge⁽⁸⁾

Les facteurs de risque vasculaire sont au premier plan.

L'hypertension artérielle, même traitée, favorise la néph-

roangioclérose et les localisations rénales de l'athérome. Le diabète de type 2 s'il n'est pas toujours responsable de glomérulosclérose, est souvent associé à une HTA et favorise l'athérome rénal.

Celui-ci est responsable de plus de 50 % des IRC de l'adulte de plus de 65 ans (sténoses des artères rénales ou embolies de cholestérol). Les médicaments fréquemment prescrits chez les sujets âgés ont également un rôle propre sur la vascularisation rénale (vasodilatateurs, IEC, diurétiques), l'autorégulation de la filtration glomérulaire (IEC, sartans) ou une toxicité directe sur la médullaire rénale (AINS). Chez des sujets très âgés, un certains nombres de néphrites interstitielles chroniques peuvent être rapportées à des prises régulières à l'âge adulte d'antalgiques ou de mélanges néphrotoxiques tels la phénacétine dont la suppression de la vente libre en pharmacie est relativement récente. Les obstructions chroniques de la voie excrétrice : lithiases, adénome de la prostate, adénocarcinome ou compressions extrinsèques par des adénopathies ou une fibrose rétropéritonéale sont de moins en moins fréquentes.

Conséquences cliniques

- La baisse de la filtration glomérulaire est un facteur de risque vasculaire. Comme chez des adultes plus jeunes, plusieurs études ont montré que la diminution de la fonction rénale liée à l'âge est corrélée avec une plus grande morbi-mortalité cardiovasculaire de surcroît lorsqu'elle est associée à une protéinurie même modeste. Cependant ce risque n'apparaît que pour un DFG inférieur à 45ml/mn/1.73m² versus 60 ml/mn/1.73m² chez l'adulte jeune.
- La baisse de la filtration glomérulaire n'est pas toujours associée à une maladie parenchymateuse rénale et à ses stigmates (protéinurie, anémie, hypertension sévère). Dans l'étude des 3 Cités, 20 % seulement des hommes et 10% des femmes ayant un DFG compris entre 45 et 60 ml/mn/1.73m² avaient des signes de néphropathie ; respectivement 50 % et 27 % pour un DFG inférieur à 45 ml/mn/1.73m²⁽⁵⁾. Les conséquences modestes de la baisse du DFG chez les personnes âgées, et notamment le faible risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale, fait que les recommandations habituelles destinées à limiter l'évolution de l'insuffisance rénale des adultes jeunes (restriction protéique, IEC) ne s'appliquent pas aux sujets de plus de 75 ans en l'absence de preuves plus convaincantes.
- La baisse de la filtration glomérulaire <45ml/mn est un critère de fragilité. Un DFG inférieur à 45ml/mn est aussi associé à un plus fort taux d'anémie, surtout chez les hommes, de chutes, de perte d'autonomie, de dépression et de limitation dans l'activité physique⁽⁷⁾. Les sujets âgés ayant donc une fonction rénale estimée par la mesure du DFG inférieure à 45ml/mn remplissent tous les critères de fragilité et doivent être considérés comme des sujets fragiles surtout s'ils sont soumis à une polymédication.
- Conséquences sur les prescriptions médicamenteuses : (i) réduction des doses des médicaments à élimination rénale et

marge thérapeutique étroite. Du fait l'habituelle diminution de la fonction rénale avec l'âge, il est indispensable de toujours l'évaluer avant de prescrire les médicaments à élimination rénale et à marge thérapeutique étroite pour éviter les effets indésirables graves, responsables d'hospitalisations ou de décès. Les médicaments les plus concernés sont la digoxine, les anti-épileptiques (acide valproïque, gabapentine), certains antibiotiques (aminosides, vancomycine, acide clavulanique), les héparines de bas poids moléculaire, les anti-viraux (aciclovir, valaciclovir) et les chimiothérapies : méthotrexate, bléomycine, cis-platyl, melphalan... (ii) Diminution ou arrêt provisoire des médicaments diminuant le FSR (diurétiques, anti-hypertenseurs, IEC) en cas de déshydratation pour prévenir l'insuffisance rénale aiguë.

Conclusion

La réduction de la fonction rénale avec l'âge est un fait maintenant bien établi, plus lié aux facteurs de risque vasculaire qu'à d'authentiques maladies rénales. Ses conséquences restent importantes. Le développement des programmes de prévention cardio-vasculaire à l'âge adulte devraient porter leurs fruits également sur le plan rénal pour les générations à venir.

RÉFÉRENCES

- 1 - Rainfray M, Richard-Harston S, Salles N, Emeriau J-P.: Effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. *Presse Med.*, 2000, 29, 1373-8
- 2 - Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
- 3 - Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-60.
- 4 - Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age and Ageing* 2010; 39: 542-548 doi: 10.1093/ageing/afq091
- 5 - Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, Helmer C. Clinical and pronostic significance of impaired kidney function in the elderly- The Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 oct 26(10):3286-95 epub 2011 jun 15
- 6 - Stengel B, Couchoud C, Helmer C et al. Épidémiologie des maladies rénales chroniques en France. *Presse Med.*, 2007,36, 1811-21
- 7 - Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, Nitsch DM, Hubbard RB, Fletcher AE, Bulpitt CJ. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age Ageing* 2008; 37: 179-86.
- 8 - 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.