



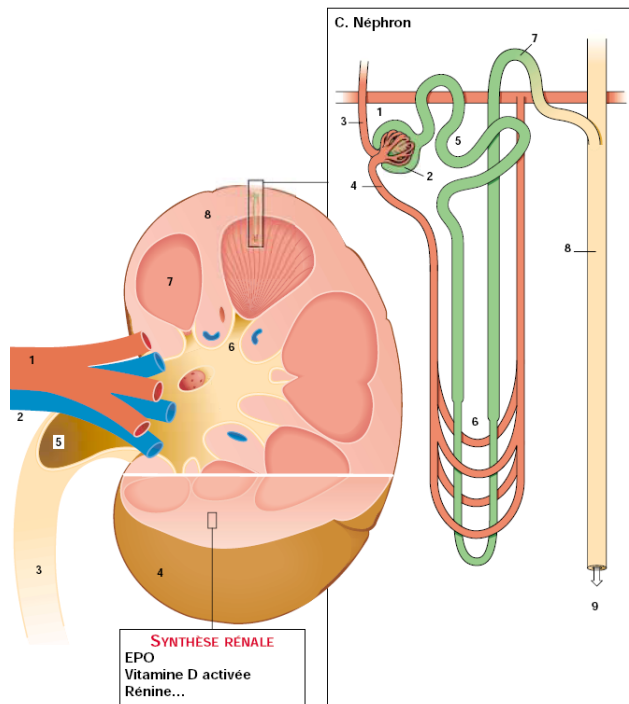
9^{ème} Journée Mondiale du Rein

Physiopathologie de la sénescence rénale

Pr François VRTOVSNIK

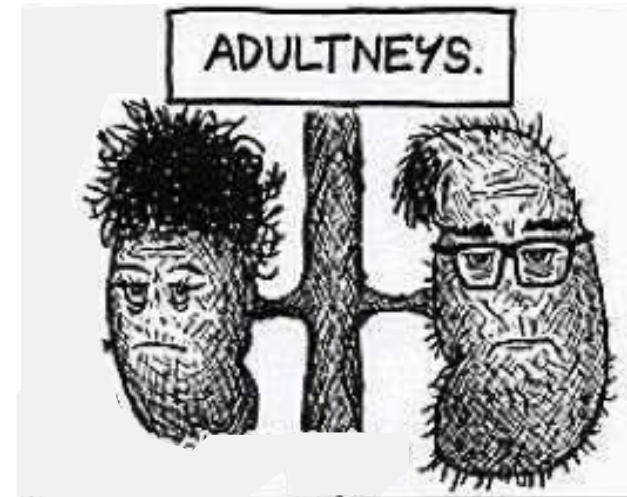
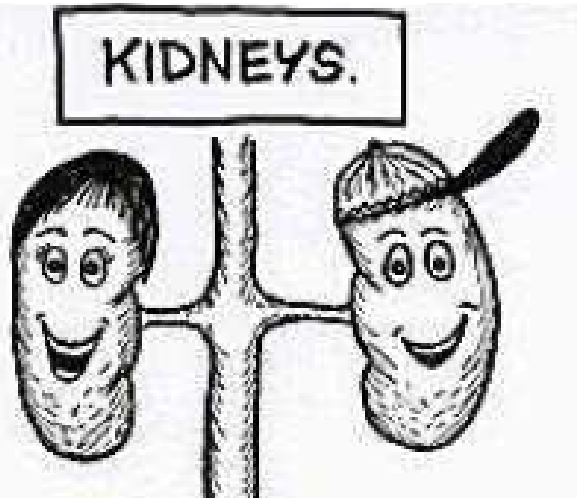


Physiopathologie de la sénescence rénale

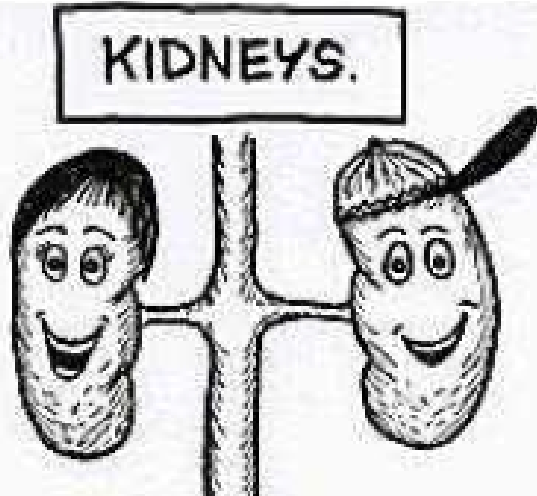


- Comment définir le vieillissement rénal ?
- Quels en sont les mécanismes principaux ?
- Quelles sont les grandes questions de recherche dans ce domaine ?

Comment définir le vieillissement rénal ?



Comment définir le vieillissement rénal ?



Élimination des « toxines »

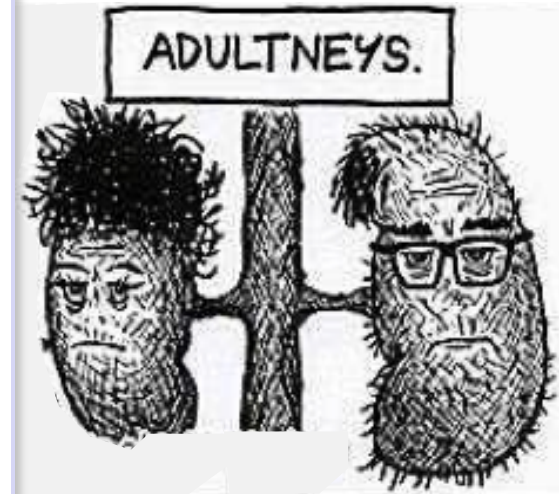
- Le DFG

Homéostasie

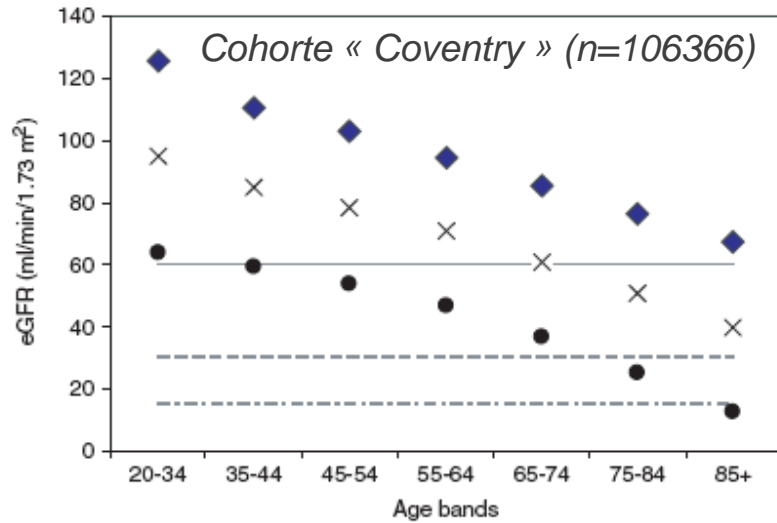
- Sodium et volémie (Pression Artérielle)
- Eau
- Équilibre acido-basique
- Bilan phospho-calcique
- Bilan du potassium

Endocrine

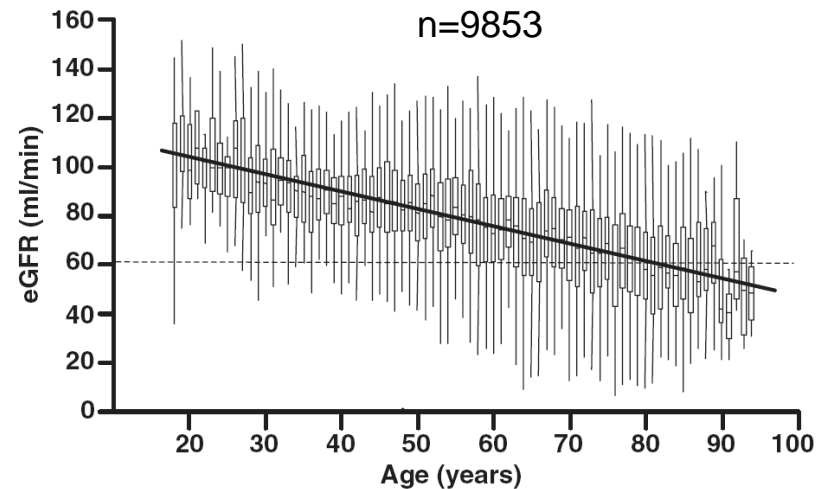
- Synthèse d'EPO
- 1,25(OH)₂vitamine D3
- rénine



DFG et vieillissement rénal



(Raymond NT, NDT 22(2007):3214-20)

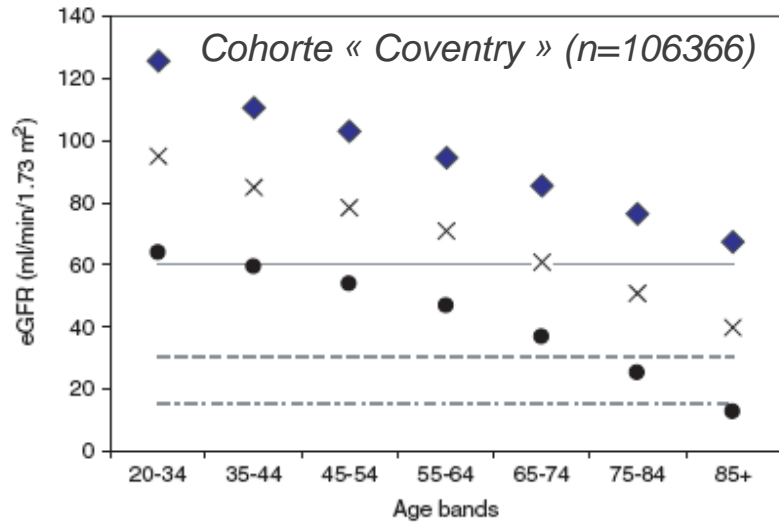


(Ferrari NDT 2009)

F: -0.74ml/min/1.73m²/an

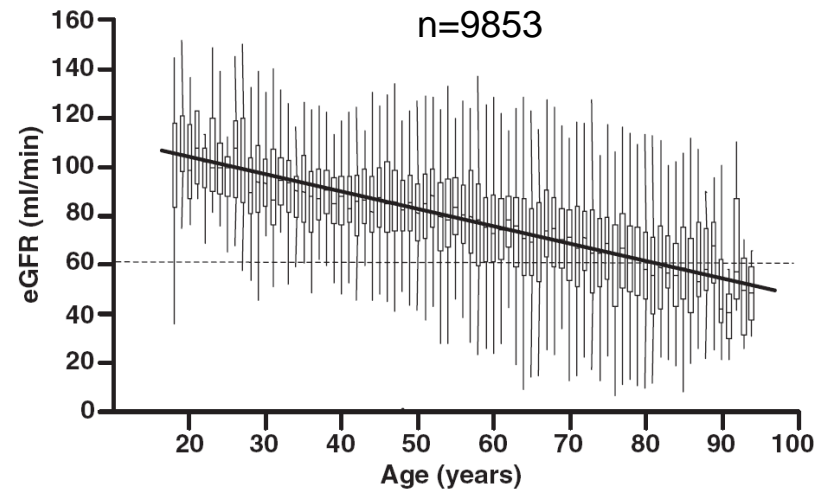
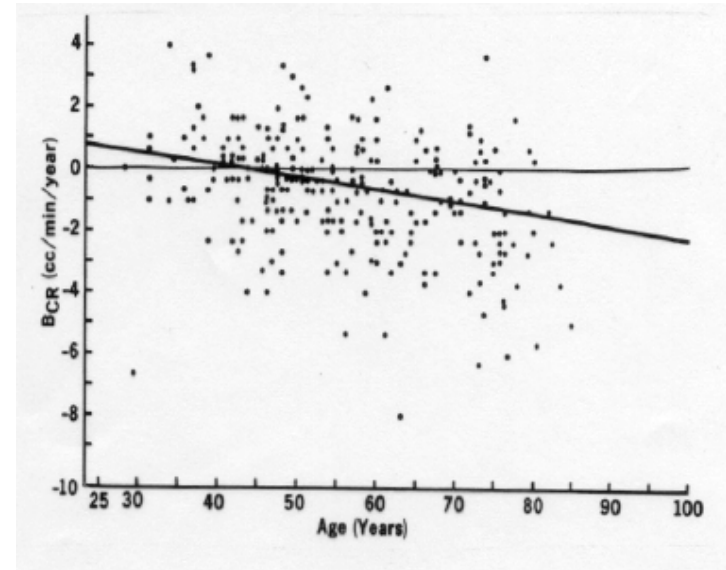
H: -0.68ml/min/1.73m²/an

DFG et vieillissement rénal

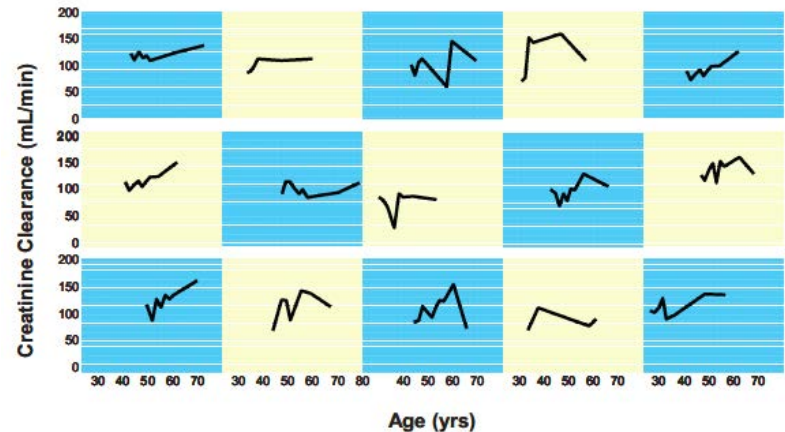


(Raymond NT, NDT 22(2007):3214-20)

Baltimore Longitudinal Study on Aging

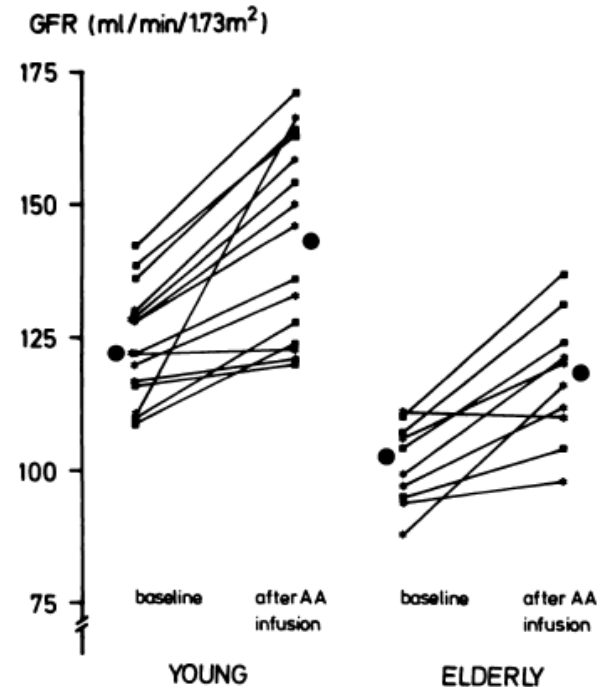
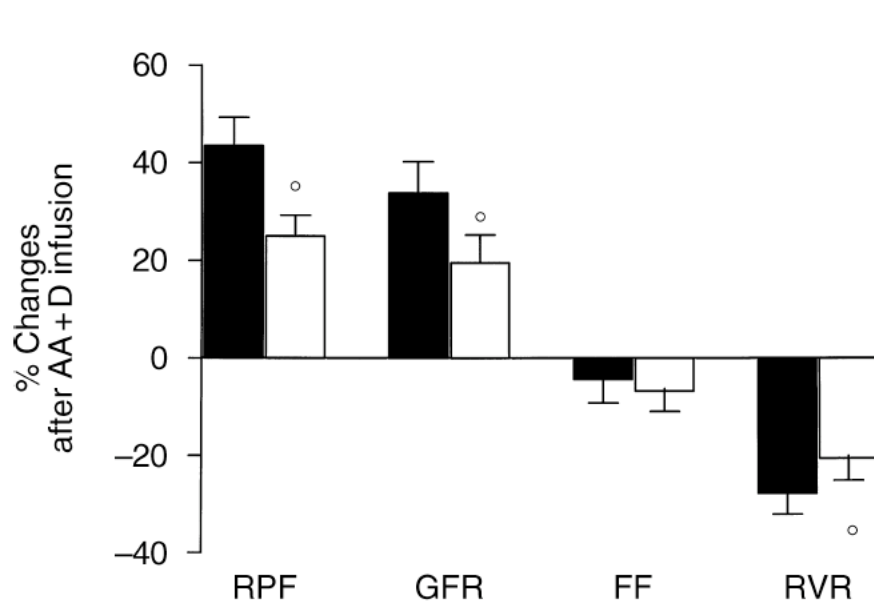


(Ferrari NDT 2009)



L'âge modifie la réactivité vasculaire rénale

Augmentation de la sensibilité à l'IRA ischémique

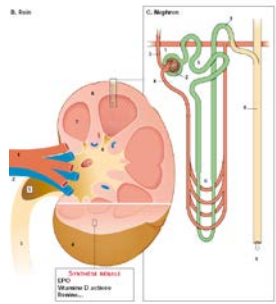


	RVR (mm Hg/L per min)	FF
Young		
Baseline	83 (58-104)	0.19 (0.16-0.25)
After AA	77 (57-101) ^o	0.20 (0.18-0.26) ^o
Elderly		
Baseline	175 (124-240)	0.32 (0.23-0.38)
After AA	170 (130-213)	0.35 (0.27-0.41) ^o

^o P < 0.01.

(Fuiano, KI 59(2001):1052-8)

(Fliser, JASN 3(1993):1371-7)



Homéostasie et Vieillesse

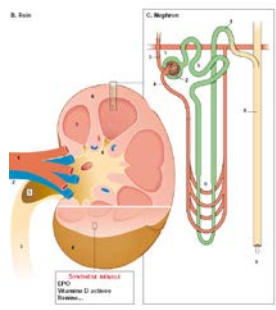
Homéostasie

- Sodium et Pression Artérielle
- Eau
- Équilibre acido-basique
- Bilan phospho-calcique
- Bilan du potassium

- *Pas ou peu de perturbation à l'état stable*
- *Risque de déséquilibre en cas de modification des apports*

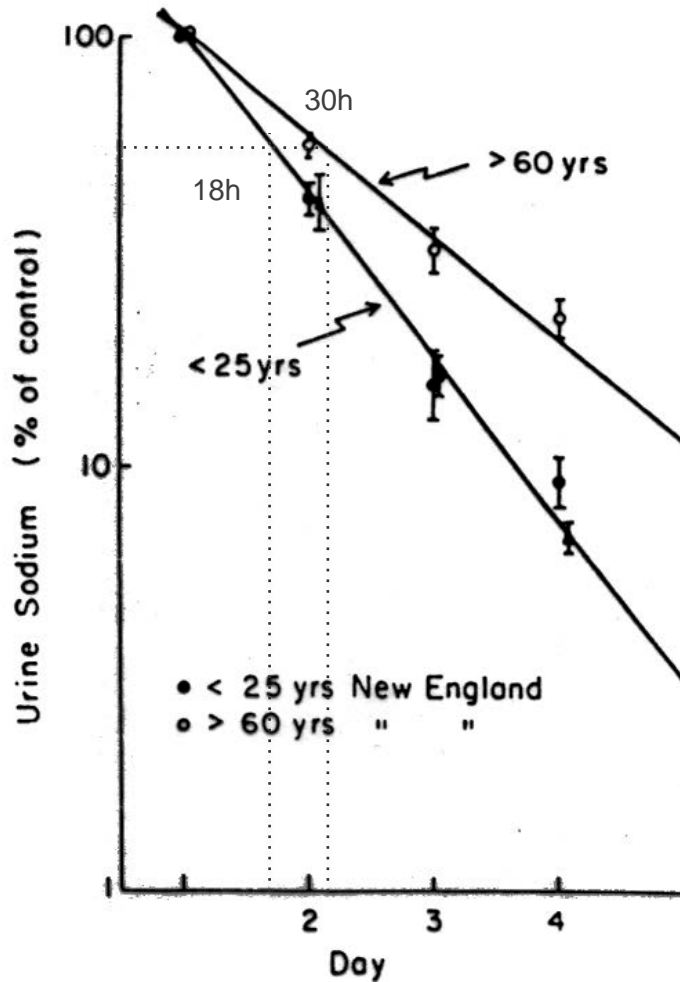
Population générale

Electrolyte Disorder*	Prevalence n/5179 (%)
Hyponatremia	
55-64 y	6.1
65-74 y	5.9
≥75 y	11.6
Hypernatremia	
55-64 y	3.7
65-74 y	3.1
≥75 y	3.5
Hypokalemia	
55-64 y	2.2
65-74 y	2.7
≥75 y	2.3
Hyperkalemia	
55-64 y	0
65-74 y	0.2
≥75 y	0.7
Hypomagnesemia	
55-64 y	2.4
65-74 y	1.7
≥75 y	1.9



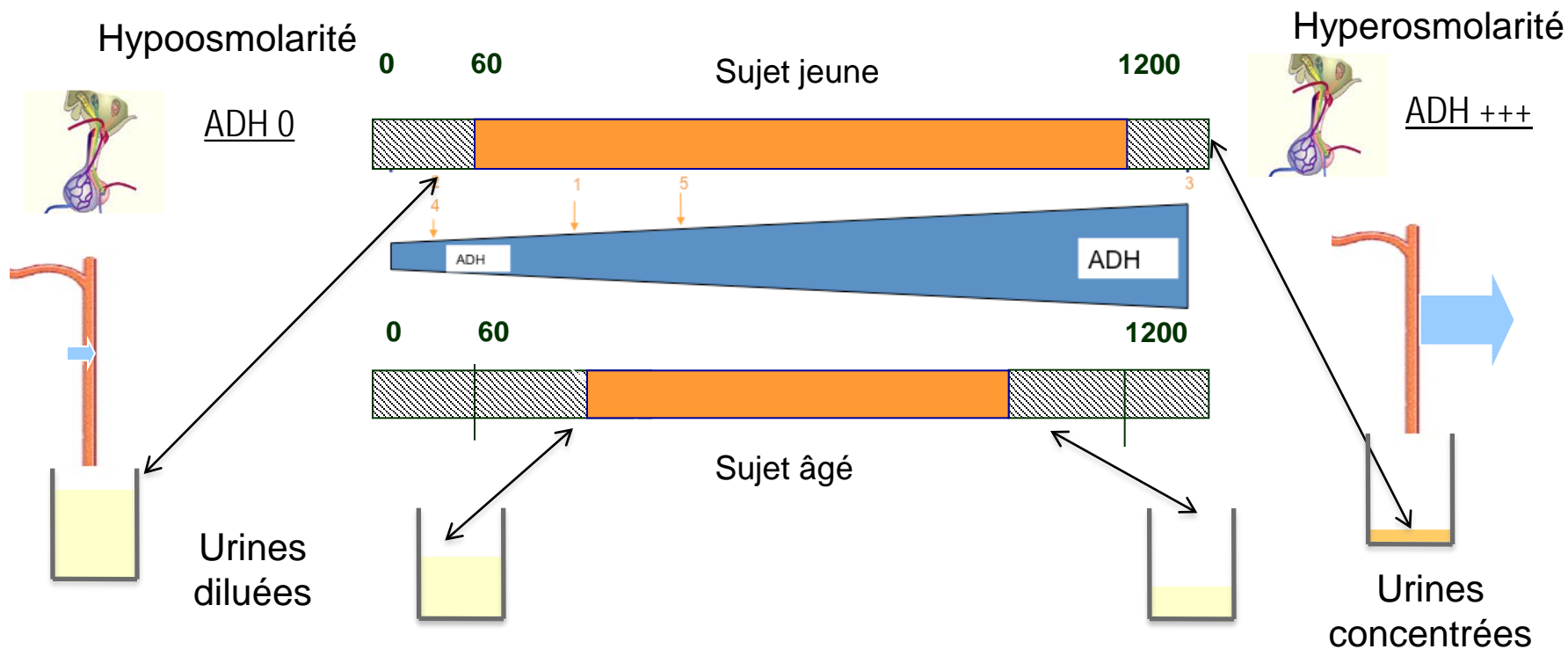
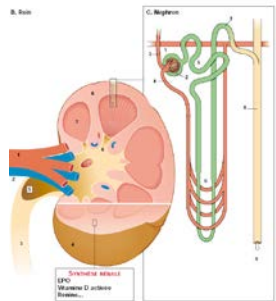
Contrôle du sodium

Tendance à la fuite sodée



- ↑ Sensibilité au sel de la PA
- ↓ Capacité de conservation du Na
 - ↓ Réabsorption tubulaire distale
 - Retard d'excrétion d'une charge parallèle à la baisse de la filtration
 - ↑ Réponse au furosémide
- *Rôles de*
 - Fibrose interstitielle
 - ↑ Débit sanguin médullaire
 - Hyporéninisme-hypoaldostéronisme
 - ANP

Le pouvoir de concentration et de dilution des urines diminue avec l'âge



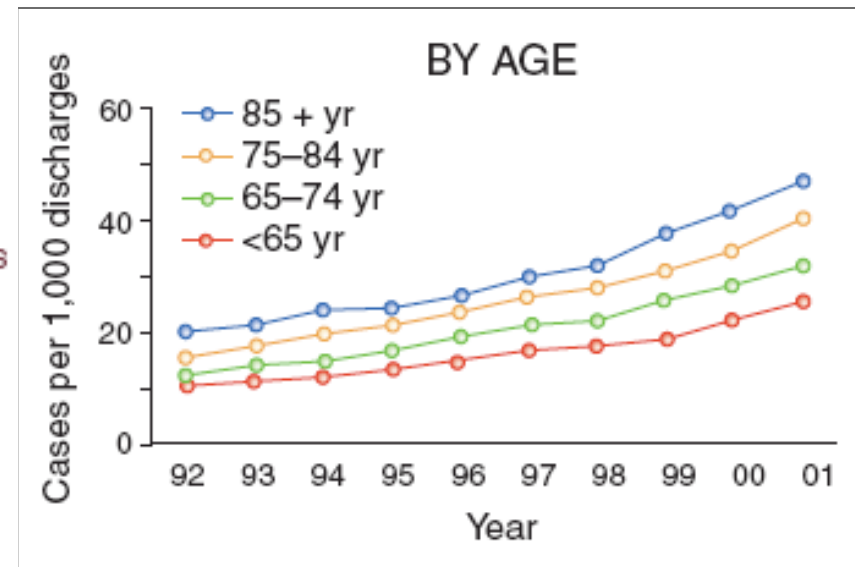
Prévalence de l'hyponatrémie en milieu hospitalier

Cut-off level [Na ⁺] ^a mM	Overall		
	No. of studies	Population size	PEM prevalence [% (95%CI)]
<i>Hospital ward, other</i>			
<135	17	518,951	7.0 (7.0–7.1)
<130	15	306,997	1.6 (1.6–1.7)
<125	18	208,436	0.9 (0.8–0.9)
<120	10	246,810	0.2 (0.2–0.3)
<i>Geriatric ward</i>			
<135	9	2449	16.1 (14.7–17.5)
<130	7	3979	8.4 (7.5–9.2)
<125	3	1122	4.3 (3.1–5.4)
<i>Psychiatric hospital</i>			
<135	3	2228	9.9 (8.6–11.1)
<130	2	2915	2.7 (2.1–3.3)
<i>Nursing home</i>			
<135	4	581	18.8 (15.5–22.2)
<i>General practitioner</i>			
<135	3	25,917	4.5 (4.2–4.7)
<130	2	1890	0.5 (0.2–0.8)

Prévalence de l'hyponatrémie en milieu hospitalier

Cut-off level [Na ⁺] ^a mM	Overall		
	No. of studies	Population size	PEM prevalence [% (95%CI)]
<i>Hospital ward, other</i>			
<135	17	518,951	7.0 (7.0–7.1)
<130	15	306,997	1.6 (1.6–1.7)
<125	18	208,436	0.9 (0.8–0.9)
<120	10	246,810	0.2 (0.2–0.3)
<i>Geriatric ward</i>			
<135	9	2449	16.1 (14.7–17.5)
<130	7	3979	8.4 (7.5–9.2)
<125	3	1122	4.3 (3.1–5.4)
<i>Psychiatric hospital</i>			
<135	3	2228	9.9 (8.6–11.1)
<130	2	2915	2.7 (2.1–3.3)
<i>Nursing home</i>			
<135	4	581	18.8 (15.5–22.2)
<i>General practitioner</i>			
<135	3	25,917	4.5 (4.2–4.7)
<130	2	1890	0.5 (0.2–0.8)

L'âge augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë

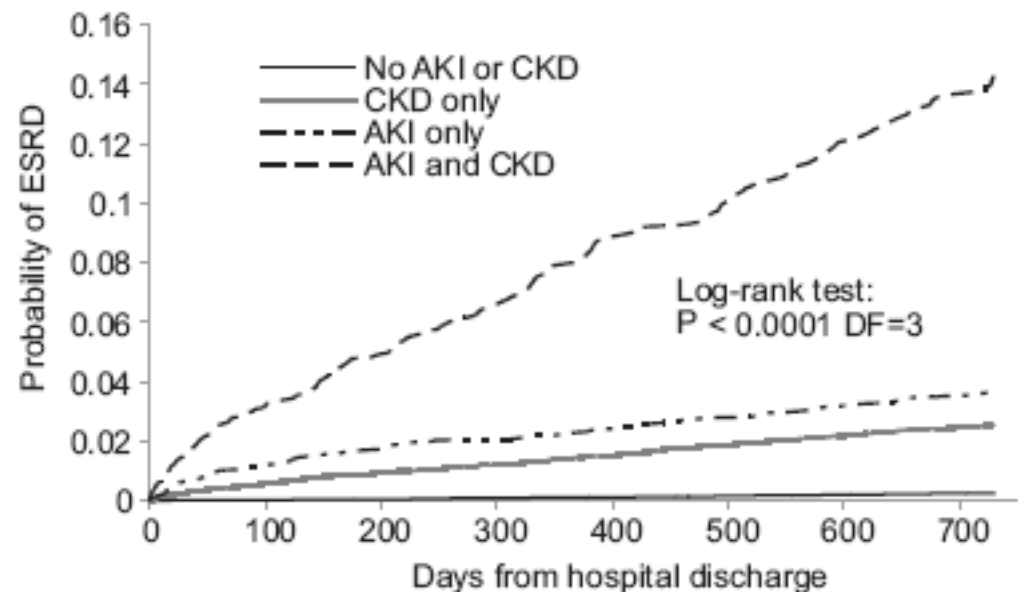


(Anderson S, JASN 22: 28-38, 2011)

L'âge augmente le risque d'insuffisance rénale chronique après insuffisance rénale aiguë

Characteristic	Value
N	233,803
Age (yr; mean)	79.2
Men (%)	38.8
Race (%)	
white	89.0
black	7.7
other	3.3
Baseline condition (%)	
diabetes	27.2
hypertension	64.9
heart disease	69.3
CKD	12.0
AKI (%)	3.1
prior CKD	34.3
ESRD per 1000 patients	5.3
discharged with AKI (%)	25.2
2-yr mortality (%)	29.1

- Cohorte Medicare de 234.000 pts > 67 ans
- Risque IRCT au décours d'une hospitalisation



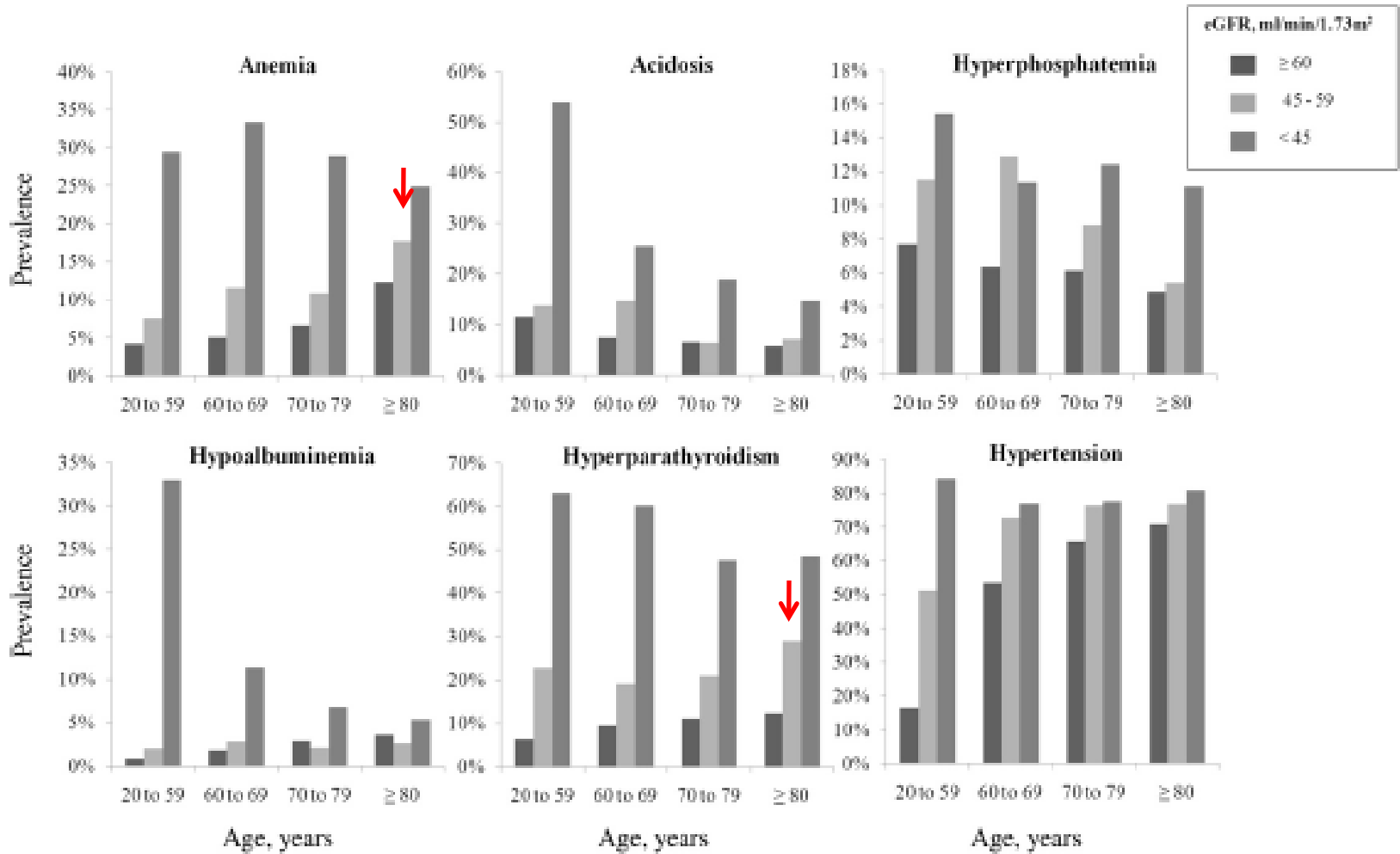
La maladie rénale chronique progresse t'elle plus vite avec le vieillissement ?

Baseline eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	Age Group	% with Annual eGFR Decrement >3 ml/ min per 1.73 m ²	Adjusted Odds ^a of Annual Decrement in eGFR >3 ml/min per 1.73 m ²
45 to 59 (n = 117,922)	18 to 44	16.62	1.00 (referent)
	45 to 54	21.93	1.23 (1.02 to 1.47)
	55 to 64	22.95	1.23 (1.30 to 1.47)
	65 to 74	25.07	1.28 (1.08 to 1.53)
	75 to 84	28.00	1.48 (1.24 to 1.76)
	85 to 100	34.10	2.00 (1.67 to 2.41)
30 to 44 (n = 57,339)	18 to 44	45.87	1.00 (referent)
	45 to 54	35.30	0.57 (0.45 to 0.72)
	55 to 64	29.90	0.43 (0.34 to 0.54)
	65 to 74	25.41	0.33 (0.27 to 0.41)
	75 to 84	24.30	0.33 (0.27 to 0.42)
	85 to 100	26.03	0.39 (0.31 to 0.49)
15 to 29 (n = 15,694)	18 to 44	52.51	1.00 (referent)
	45 to 54	48.90	0.81 (0.58 to 1.12)
	55 to 64	44.33	0.67 (0.49 to 0.93)
	65 to 74	34.12	0.46 (0.34 to 0.63)
	75 to 84	26.70	0.36 (0.26 to 0.49)
	85 to 100	24.91	0.35 (0.25 to 0.49)
<15 (n = 1768)	18 to 44	46.94	1.00 (referent)
	45 to 54	49.80	1.19 (0.64 to 2.23)
	55 to 64	43.03	0.92 (0.49 to 1.71)
	65 to 74	36.85	0.74 (0.40 to 1.36)
	75 to 84	36.47	0.76 (0.41 to 1.41)
	85 to 100	26.39	0.50 (0.23 to 1.10)

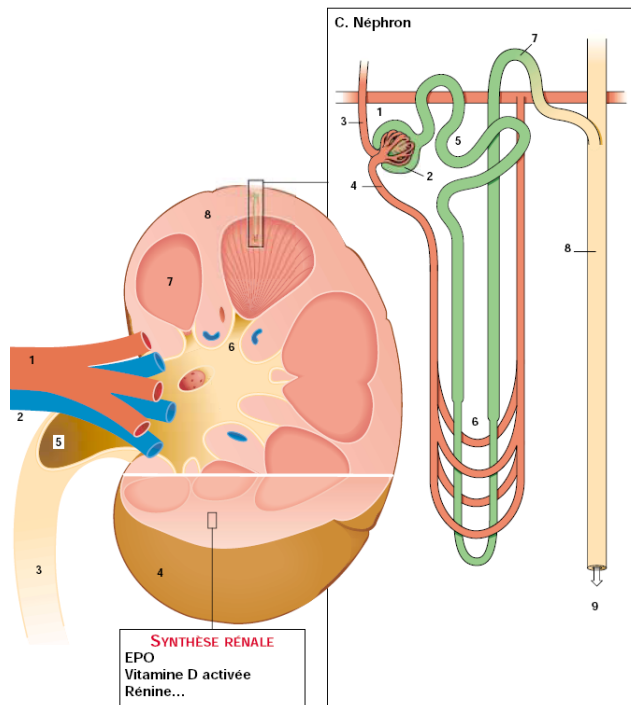
^aAdjusted for race, gender, diabetes, coronary artery disease, peripheral arterial disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease, and Charlson score.

Complications métaboliques de la MRC

Effet de l'âge



Physiopathologie de la sénescence rénale



- Comment définir le vieillissement rénal ?
- Quels en sont les mécanismes principaux ?
- Quelles sont les grandes questions de recherche dans ce domaine ?

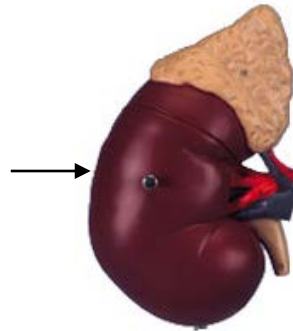
Perte de Fonction Rénale avec l'Âge

Vieillessement intrinsèque

DFG

Facteurs génétiques

- . Variabilité interindividuelle d'expression de protéines associées au vieillissement (SOD, Klotho...)
- . Expression télomerasique



Vieillessement extrinsèque

Facteurs environnementaux

- Charge protéique
- Exposition aux métaux lourds (Pb, Hg, Cd)
- UV Rayons X

Facteurs morbides

- Obésité
- HTA
- Diabète
- Traitements néphrotoxiques
- Lithiase...

DFG

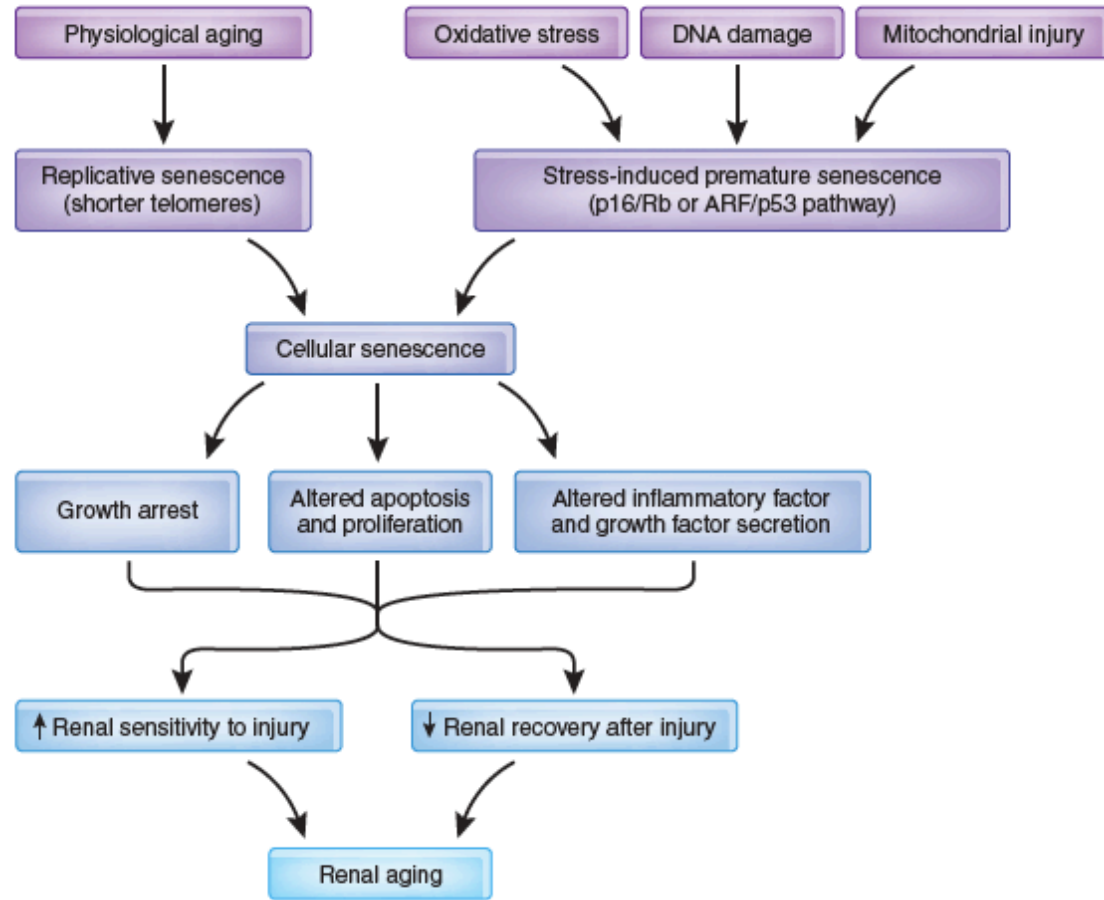
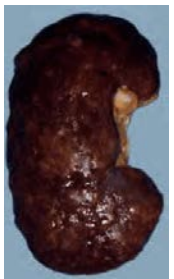
Perte fonctionnelle rénale associée au vieillissement 5ml/min/1.73m²/decade

1/3

Vieillessement extrinsèque

2/3

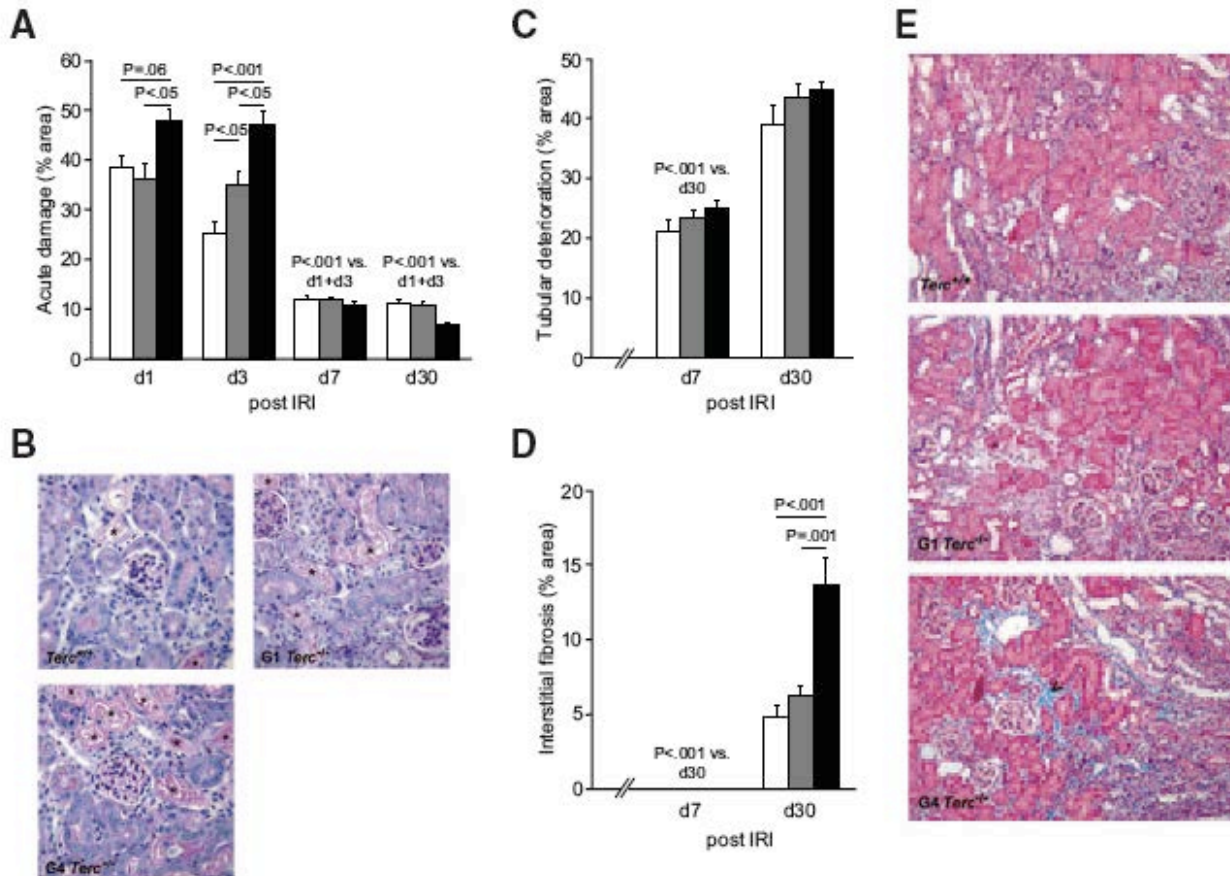
Vieillessement intrinsèque



(Yang, JASN 2010; 21; 1436-21)

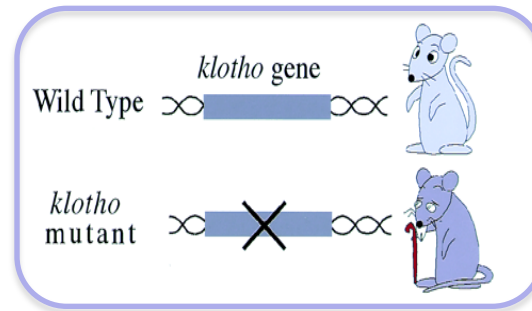
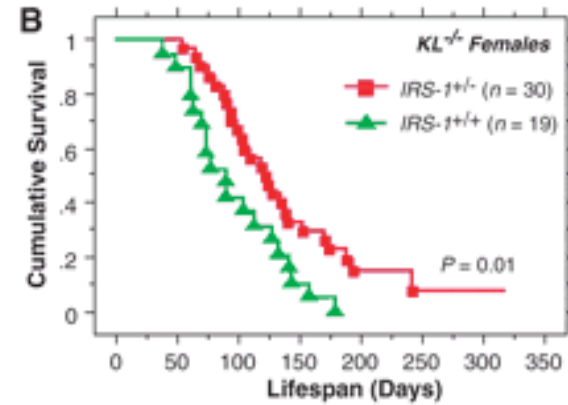
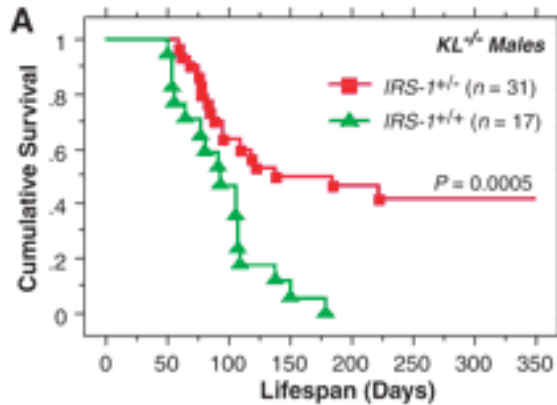
Longueur des télomères et atteinte rénale ischémique

Le modèle des souris Terc



(Westhoff JH, JASN 21(2010) 327-36)

Mécanismes du vieillissement: Klotho



(Kurosu H, Science)

Vieillesse rénale

Effets du régime

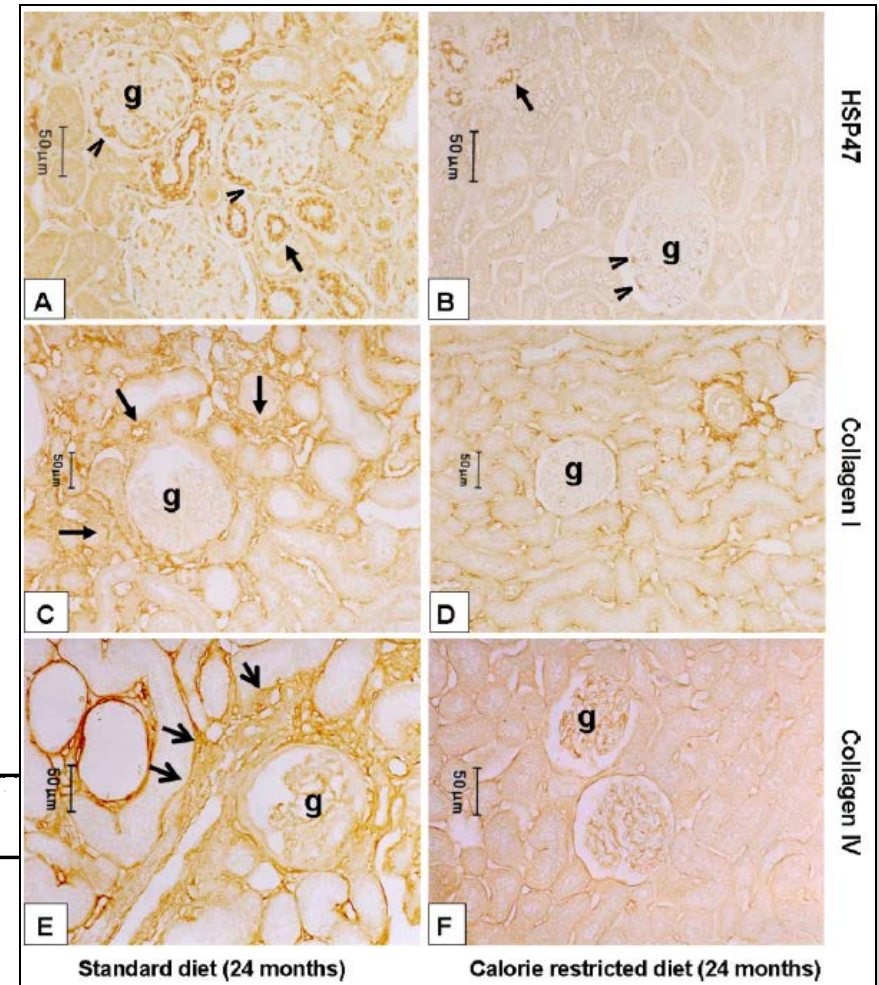
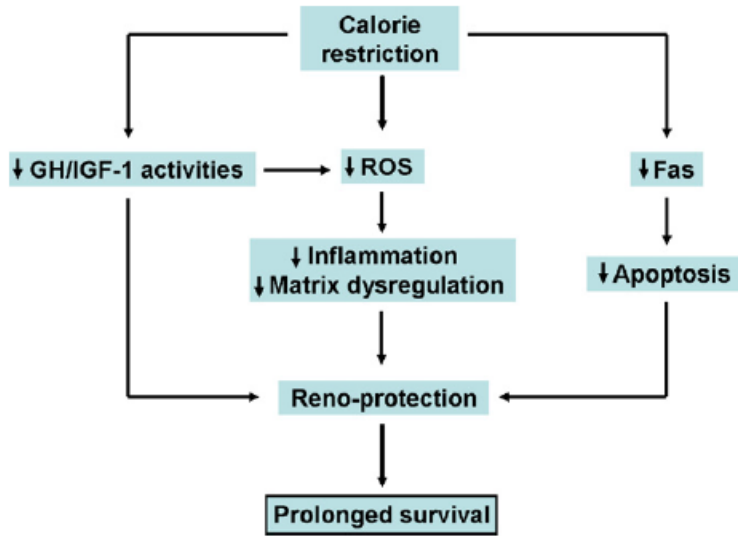
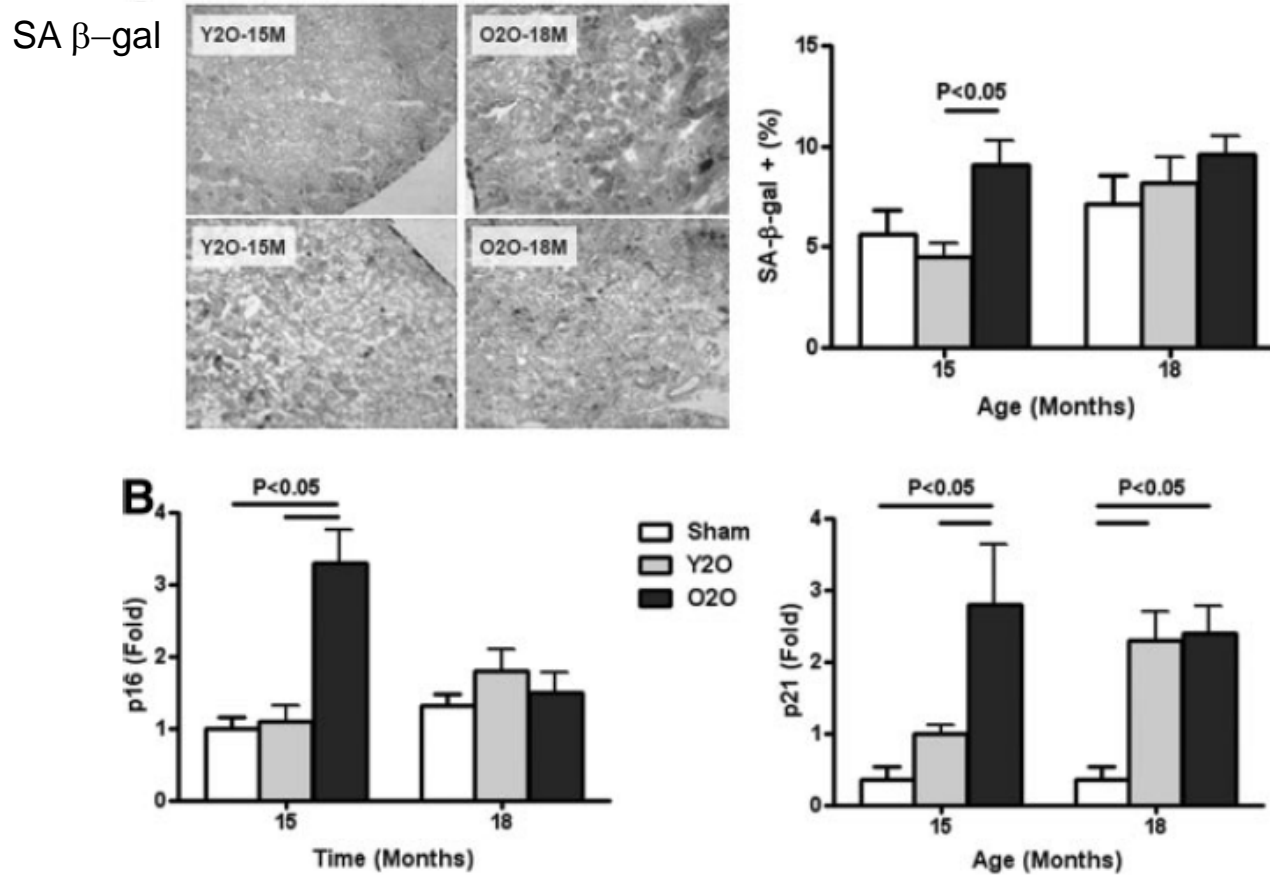


Table 1. Kidney weight, water homeostasis, and proteinuria^a

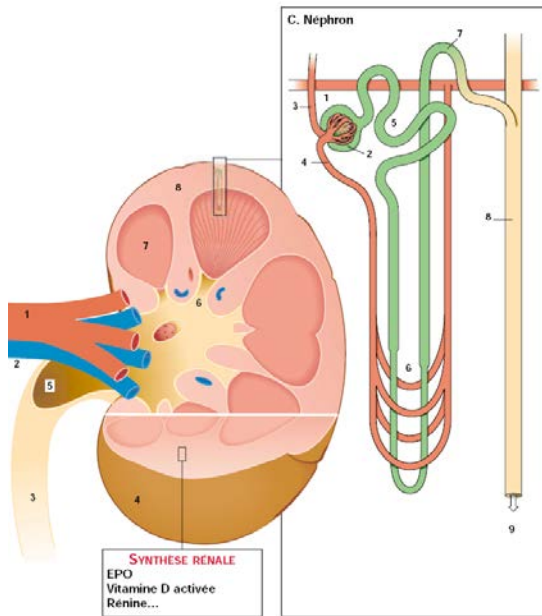
Group	Right Kidney (g)	Right Kidney (g/100 g body wt)	Water Intake (ml/24 h)	Urinary Volume (ml/24 h)	Urine Osmolality (mosmol/kg H ₂ O)	Proteinuria (mg/24 h)
10-mo-old	0.65 ± 0.02	0.318 ± 0.004	13.2 ± 0.7	3.7 ± 0.4	2389 ± 112	3.5 ± 0.3
30-mo-old	0.80 ± 0.02 ^b	0.326 ± 0.007	16.3 ± 1.6	8.3 ± 1.7 ^b	1339 ± 157 ^b	13.8 ± 2.4 ^b
30-mo-old restricted	0.55 ± 0.01 ^{b,c}	0.368 ± 0.013 ^{b,c}	8.6 ± 0.4 ^{b,c}	3.0 ± 0.4 ^c	1960 ± 154 ^c	3.4 ± 0.6 ^c

Vieillessement rénal

Transplantation de cellules souches ?



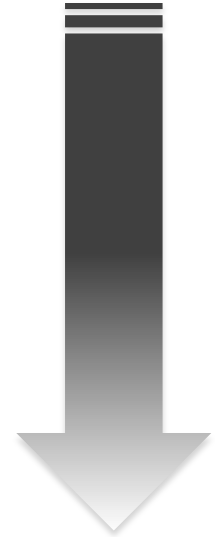
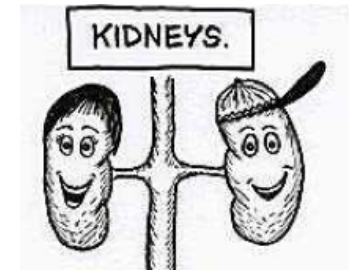
Quelles sont les grandes questions de recherche dans ce domaine ?



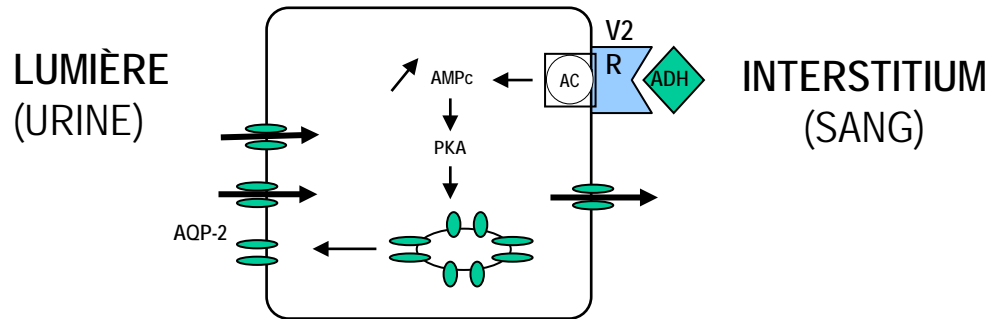
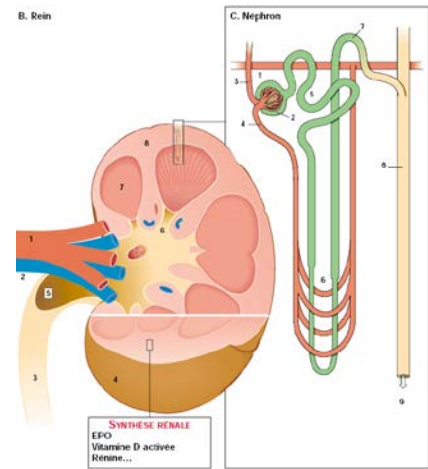
- Stratégie de modulation des voies intrinsèques/extrinsèques du vieillissement ?
- Thérapie génique ou cellulaire ?
- *Vieillessement rénal et capital néphronique ?*
- *Urémie et vieillissement « accéléré »: des voies communes ?*

En résumé

- Le vieillissement rénal est une réalité
 - Forte prévalence de la MRC chez les personnes âgées
 - Risque relatif cardiovasculaire et d'IRCT plus faible
 - Le traitement néphroprotecteur est justifié
- Le vieillissement rénal confère une « fragilité » rénale
 - Susceptibilité à l'insuffisance rénale aiguë
 - Susceptibilité aux troubles hydro-électrolytiques
 - Risque élevé d'IRC post IRA

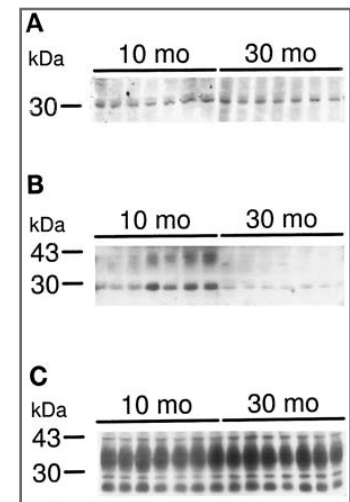


Le pouvoir de concentration et de dilution des urines diminue avec l'âge

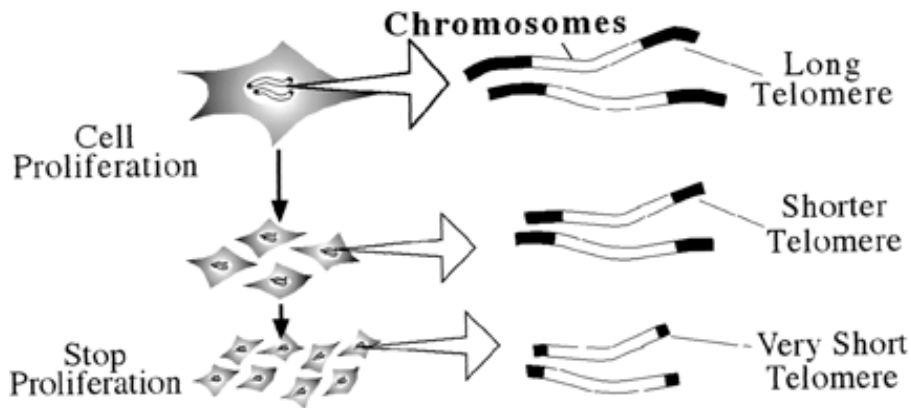
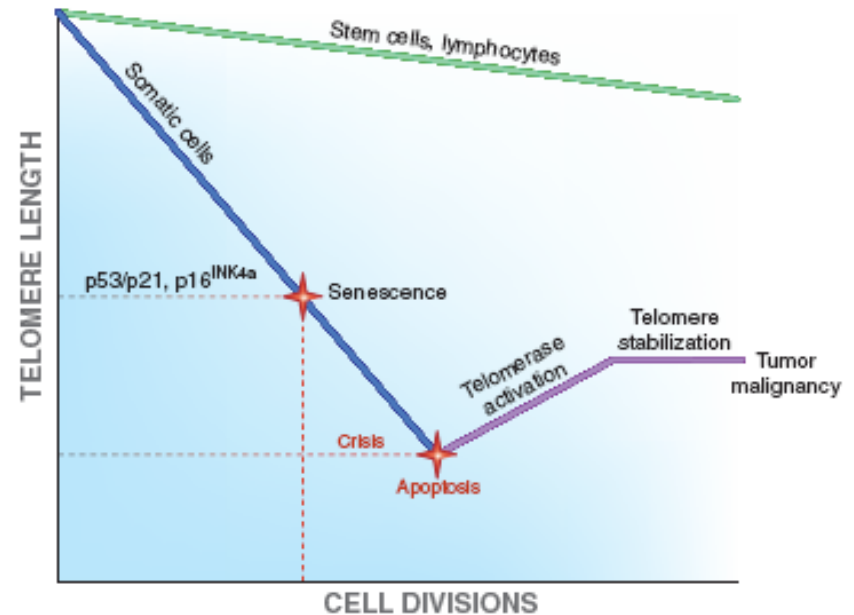
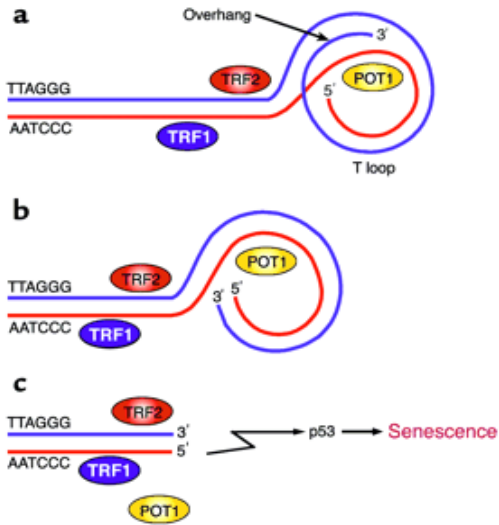


1. Diminution du gradient cortico-papillaire
2. Baisse de la réponse rénale à l'ADH
3. Altération de la sensation de soif
4. Accès à l'eau ?

Baisse de l'expression d'AQP2 médullaire



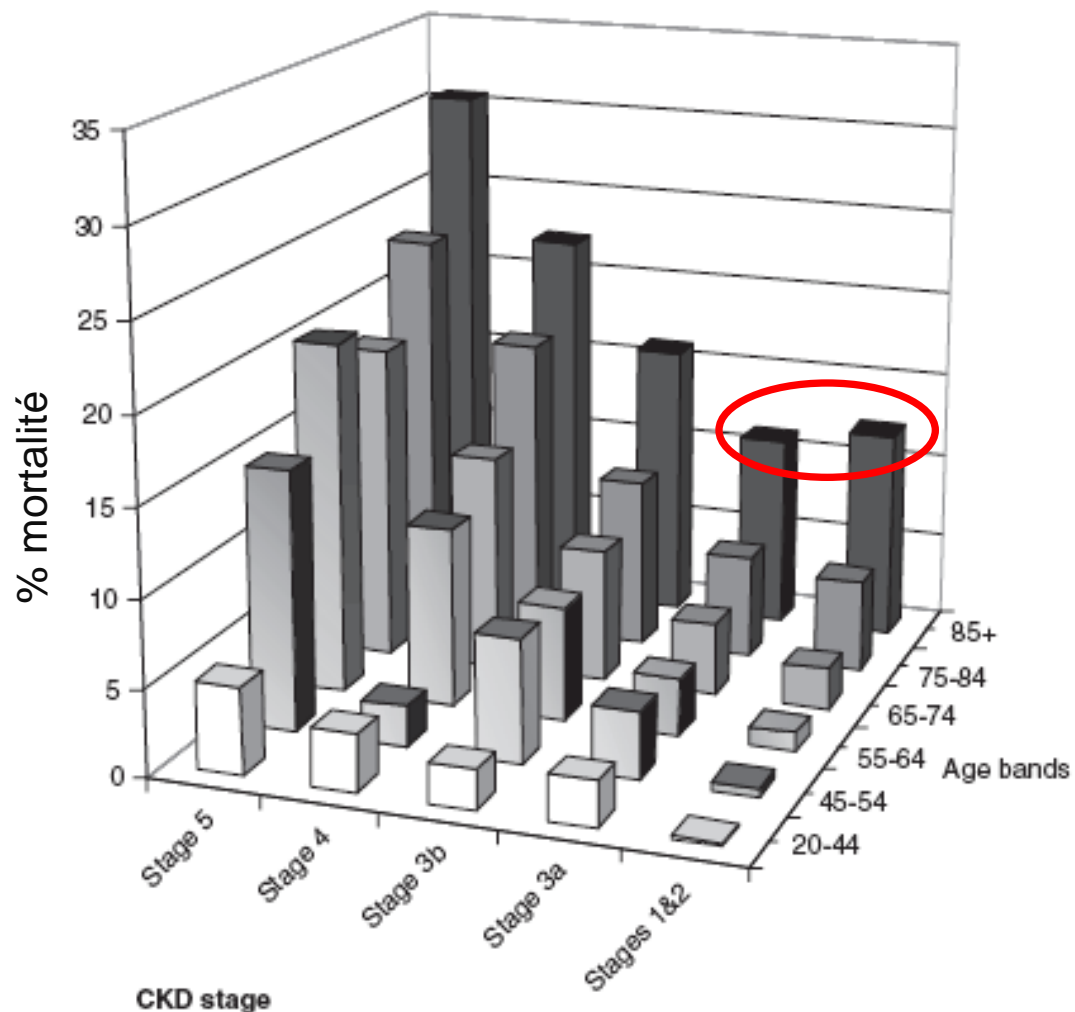
Téломères et division des cellules



Âge, Maladie Rénale Chronique et Mortalité

- Etude Coventry
2000-2003
N = 108364 adultes
âge moyen 57,7 ans
- $DFG_{MDRD} < 60_{ml/min/1.73m^2}$

< 1% avant 45 ans
30% après 75 ans
50% après 85 ans
- > 75 ans – MRC 3A
pas d'augmentation du RR de décès



Comment définir le vieillissement rénal ?



Comment définir le vieillissement rénal ?

Élimination des « toxines »

- Le DFG

Homéostasie

- Sodium et volémie (Pression Artérielle)
- Eau
- Équilibre acido-basique
- Bilan phospho-calcique
- Bilan du potassium

Endocrine

- Synthèse d'EPO
- 1,25(OH)₂vitamine D3
- rénine

