

**Le rein du sujet âgé : modifications
anatomiques et fonctionnelles
et implications thérapeutiques**

**Kidney in aging : anatomic
and functional changes
and therapeutic implications**

**الكلبي عند المسن : تغيرات
تشريحية ووظائفية
وعلاقة تضمينية للعلاج**

A. Belaguid

ملخص :

بعد سن الأربعين، الكلبي يتعرض لتغيرات تشريحية تكون سببا من جهة، في نقص تدريجي لوظيفة تصفية الكلبي، حيث ينقص جريان بلازما الكلبي ب 10 في المائة خلال عقد، وينقص جريان تصفية الكلبي ب 0,75 مل/د خلال سنة، ومن جهة أخرى، في نقص متوازن تقريبا في وظيفة أنبوب الكلبي حيث ينقص الحد الأقصى لامتصاص وإفراز أنبوبي الكلبي وتنقص القدرة على تركيز وتخفيف البول. مع ذلك، إن بعض الدراسات قد أشارت أن بعض الأمراض ما قبل الكلبي والكلبي وبعد الكلبي قد تكون سببا في هذا النقص التدريجي لوظيفة الكلبي عند المسن. إن هذه التغيرات التشريحية والوظيفية للكلبي تحت على تكيف مقادير الأدوية وعلى أخذ الاحتياطات في جمع الأدوية لمعالجة بعض الأمراض وخاصة منها الضغط الشرياني عند المسن.

الكلمات الأساسية : المسن، تشريح الكلبي، وظيفة الكلبي، الأدوية.

Résumé :

Après l'âge de 40 ans, le rein subit des modifications anatomiques responsables d'une part, d'une diminution progressive, de la fonction de filtration glomérulaire constatée par une réduction de 10 % par décennie du débit plasmatique rénal et de 0,75 mL/mn par année du débit de filtration glomérulaire, et d'autre part, d'une diminution presque parallèle de la fonction tubulaire marquée par une réduction de la capacité maximale de réabsorption et de sécrétion et du pouvoir de concentration et de dilution de l'urine. Cependant, quelques observations ont suggérées que ce déclin progressif de la fonction rénale n'est pas provoqué en totalité par le vieillissement mais il peut être causé ou aggravé par des pathologies prerenales, rénales ou postrenales. Ces modifications anatomiques et fonctionnelles rénales impliquent à adapter la posologie et à prendre précaution de l'association des médicaments éliminés par le rein et utilisés dans le traitement de nombreuses maladies telle que l'hypertension artérielle chez le sujet âgé.

Mots-clés : sujet âgé, anatomie rénale, fonction rénale, médicaments.

Abstract :

After the age of 40 years, the kidney undergoes anatomic modifications which are responsible, on one hand in the progressive diminution of glomerular filtration function observed by the decreases in 10 % of renal plasma flow by decade, 0,75 ml/mn of glomerular filtration rate by year, and on other hand, by the same parallel reduction of tubular function marked by the decreases in secretory and reabsorption tubular maximum capacity and concentrating and diluting ability of urine. However, some observations have suggested that the decline in renal function with aging are sometimes the result of prerenal, renal, and postrenal pathologies. Nevertheless, these anatomic and functional renal modifications must be involved to adapt the dose and to take precautions in association of eliminated renal medicaments which are used for treatment of various diseases such as arterial hypertension in the aging people.

Key-words : aging, renal anatomy, renal function, medicaments.

Tiré à part : A. Belaguid : laboratoire de physiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat - Maroc.

Introduction

À l'état normal, le rein assure ses principales fonctions de maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique, de l'élimination des produits de dégradation du métabolisme et des produits toxiques, de la régulation de l'équilibre acide-base et de la synthèse et la sécrétion d'hormones [1]. Chez le sujet âgé, qui correspond un état de vieillissement ou d'usure progressive de sa biologie interne, la capacité du rein à assurer ces fonctions est diminuée à cause d'un ensemble de modifications morphologiques qui sont responsables d'une involution progressive de la fonction de filtration rénale, du pouvoir de concentration et de dilution de l'urine et de la fonction endocrinienne. Cette dégradation de la fonction rénale avec le vieillissement rend le sujet âgé plus sensible aux accidents d'insuffisance rénale aiguë qui est souvent due à une diminution de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire et, en cas de prises de médicaments à élimination rénale, à la néphrotoxicité ou à l'augmentation du taux sérique de ces médicaments. La compréhension de ces modifications anatomiques et fonctionnelles rénales du sujet âgé incite les cliniciens de prendre précaution de la dose et de l'association des médicaments à élimination rénale afin de diminuer l'incidence des accidents liés à la thérapeutique [2-5].

Le but de ce travail est de décrire, dans un premier temps, les principales modifications morphologiques et fonctionnelles et, dans un deuxième temps, les implications thérapeutiques des modifications fonctionnelles qui touchent le rein du sujet âgé.

Modifications de la morphologie rénale du sujet âgé

Le rein du sujet âgé présente de nombreux changements parenchymateux, vasculaires qui sont responsables d'une diminution de la masse rénale, puisque le poids des deux reins passe de 250 g à 200 g à l'âge de 70 ans, leurs taille et volume diminuent respectivement de 30% et de 40 % à l'âge de 80 ans.

Les modifications parenchymateuses [5-7] touchent essentiellement le cortex rénal et se traduisent par :

- une diminution, à l'âge de 70 ans, d'un tiers à la moitié des néphrons superficiels par oblitération et sclérose des réseaux capillaires et hypertrophie ou dégénérescence des tubules rénaux ;
- une hypertrophie des tubules rénaux par perte de leur glomérule, ce qui peut être responsable d'une hyperplasie tubulaire et de l'involution kystique du rein ;
- une augmentation du tissu conjonctif surtout dans la médullaire et de fibrose dans l'interstitium.

Les modifications vasculaires [5-7] se traduisent par :

- une diminution des surfaces de filtration par épaississement des membranes basales glomérulaires et dépôts de matériels hyalins au niveau des artérioles préglomérulaires ;

- une prévalence accrue de sténose de l'artère rénale du fait de la présence de lésions d'artériosclérose et de dépôt d'athérome sur la paroi artérielle ;
- une diminution de la distensibilité des grosses artères à cause de la réduction des fibres élastiques ;
- une l'hypertrophie de la média des artères de petits calibres, ce qui est responsable d'une augmentation des résistances artériolaires ;
- l'apparition, à un stade avancé du vieillissement, de shunts entre artérioles afférentes et efférentes du fait de la résorption des glomérules ;
- une phlébosclérose micronodulaire et une augmentation de fibres musculaires longitudinales au niveau des veines et veinules rénales.

Modifications de la fonction rénale du sujet âgé

Débit sanguin et débit plasmatique du rein

Normalement, chez un adulte jeune le débit sanguin rénal ($Q'sr$) est de 1000 mL/mn et le débit plasmatique rénal ($Q'pr$) est de 600 mL/mn [1]. Chez le sujet âgé, le $Q'pr$ diminue en moyenne de 10% par décennie après 40 ans pour atteindre 300 mL/mn à l'âge de 85 ans [8]. Cette diminution de $Q'pr$, qui touche principalement la région corticale du rein, est expliquée d'une part, par l'augmentation des résistances vasculaires rénales du fait de la présence de lésion d'endartériosclérose et de dépôt d'athérome sur la paroi des artères rénales, et d'autre part, par la diminution de la distensibilité artérielle à cause du remplacement des fibres élastiques par des fibres de collagènes [8,9].

Filtration glomérulaire

Facteurs et évaluation du débit de filtration glomérulaire

Normalement, chez l'adulte jeune, le débit de filtration glomérulaire ($Q'fg$) est de 120 mL/mn [1,10]. Ce débit dépend de la pression efficace de filtration P_{ef} (différence entre la pression hydrostatique efficace et la pression oncotique efficace régnant de part et d'autre des capillaires glomérulaires et de l'espace de Bowman) et du coefficient de filtration (K_f) qui est fonction de la surface de filtration et du coefficient de la perméabilité hydraulique du capillaire glomérulaire :

$$Q'_{fg} = K_f \cdot P_{ef}$$

Le $Q'fg$ est mesuré par la clairance d'une substance filtrée, non sécrétée et non réabsorbée telle que la créatinine qui provient de la dégradation endogène de la créatine et la phosphocréatine musculaires. Chez un adulte jeune en

bonne santé et en régime normal, le débit de production de la créatinine est constant, et la fonction rénale évaluée par la clairance de la créatinine C_{Cr} est inversement proportionnelle à la concentration plasmatique de la créatinine P_{Cr} . Dans ce cas, une augmentation de 10 à 15 mg/L (90 à 135 $\mu\text{mol/L}$) de P_{Cr} se traduit par une diminution de $Q'fg$ ou de C_{Cr} de 120 à 80 mL/mn [1].

Chez le sujet âgé, l'estimation de la C_{Cr} à partir de P_{Cr} n'est pas une méthode fidèle, car d'une part, le débit de production endogène de la créatinine n'est pas constant ; il est influencé par la masse musculaire qui diminue avec l'âge, le poids et le sexe, et d'autre part, la diminution du $Q'fg$ et de la production de la créatinine entraîne plutôt une stabilité du P_{Cr} . De ce fait, pour une meilleure évaluation de la fonction rénale chez le sujet âgé, Cockcroft et Gault ont établi une équation qui relie C_{Cr} et P_{Cr} en tenant compte de l'effet du poids et de l'âge qui influencent sur la masse musculaire [11] :

$$C_{Cr} \text{ homme (mL/mn)} = \frac{(140 - \text{âge}_{\text{année}}) \cdot \text{Poids}_{\text{kg}}}{(P_{Cr} \mu\text{mol/L} \cdot 0,8)}$$

Chez la femme C_{Cr} est obtenue en multipliant cette équation par 0,85.

Ainsi, chez un homme âgé de 80 ans ayant un poids de 55 Kg et une P_{Cr} normale de 12 mg/L (108 $\mu\text{mol/L}$), on trouve une C_{Cr} de 38 mL/mn, alors chez un homme jeune de 30 ans ayant les même poids et P_{Cr} , on trouve une C_{Cr} de 70 mL/mn.

Effet de l'âge et de certaines pathologies sur le débit de filtration glomérulaire.

A la naissance, le $Q'fg$ rapporté à la surface corporelle oscille entre 20 et 40 % de sa valeur normale chez l'adulte jeune, il atteint la valeur de l'adulte à l'âge de 1 à 2 ans. Après l'âge de 40 ans, le $Q'fg$ diminue progressivement à raison de 0,75 mL/mn/an [12,13] et cette diminution est attribuée à de nombreux facteurs qui sont [2,4] :

- une diminution du nombre total des glomérules fonctionnels particulièrement les glomérules superficiels localisés dans le cortex rénal ;
 - une augmentation des résistances vasculaires particulièrement celles des artéioles afférentes ;
 - une diminution de la surface de filtration, par dépôt de matériels hyalins entre les capillaires glomérulaires et la capsule de Bowman ;
 - un épaississement des membranes basales glomérulaires.
- Cependant, la diminution du $Q'fg$ est moins importante

que celle du $Q'pr$, ce qui se traduit plutôt par une augmentation avec le vieillissement de la fraction de filtration $FF = Q'fg/Q'pr$ qui est normalement égale à 0,20 chez un adulte jeune. Cette augmentation de la fraction de filtration est liée à une redistribution des processus de filtration vers les glomérules profonds qui ne sont pas touchés par les altérations morphologiques [3,12].

De nombreuses pathologies peuvent aggraver ou être responsables de la diminution du $Q'fg$ et de la fonction tubulaire chez le sujet âgé (Tableau I). Parmi ces pathologies, on cite des pathologies prérénales qui diminuent la pression hydrostatique efficace des capillaires glomérulaires (insuffisance cardiaque, hypotension, sténose de l'artère rénale, médicaments ..), des pathologies rénales qui diminuent la surface de filtration glomérulaire et/ou altèrent les néphrons et l'interstitium (glomérulonéphrite de tous types, néphrites interstitielles..) des pathologies postrénales qui augmentent la pression hydrostatique efficace dans l'espace de Bowman (uropathies obstructives, rétention vésicale par hypertrophie prostatiques ou autres causes...) [14].

Tableau I : Principales pathologies responsables ou aggravant l'altération de la fonction rénale chez le sujet âgé

Pathologies prérénales	Pathologies rénales	Pathologies postrénales
<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la pression sanguine artérielle (septicémie, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie, hypothermie ...), - Sténose ou embolie de l'artère rénale, - Hypovolémie (hémorragie, pertes gastro-intestinales, hypoprotidémie, maladies de la cortico-surrénale..), - Insuffisance cardiaque, - Médicaments : IEC, AINS, Diurétiques.. 	<ul style="list-style-type: none"> - Glomérulonéphrite de tous types (immunologiques, infectieux, métaboliques, ou médicamenteux..), - Coagulation intravasculaire localisée (thrombose de la veine rénale, nécrose corticale, syndrome hémolytique et urémique..), - Maladies tubulaires (nécrose tubulaire aiguë médicamenteux, toxiques, immunologiques ou autres..), - Néphropathies tubulo-interstitielles (néphrites interstitielles infectieuses, médicamenteux ou métaboliques..) 	<ul style="list-style-type: none"> - Uropathies obstructives (Lithiases, sténoses, tumeurs des voies de conduction urinaires, valve urétrale...), - Compression des voies de conduction urinaires (tumeurs pelviennes ou abdominales, fibrose rétropéritonéale...), - Rétention vésicale sur hypertrophie prostatique ou autres..

Fonction tubulaire

Capacité tubulaire maximale de réabsorption et de sécrétion

Après l'âge de 40 ans, la capacité tubulaire maximale de réabsorption et de sécrétion diminue de manière presque

parallèle à la diminution du Q'_{fg} [2,3]. Cette diminution est attribuée à des facteurs anatomo-biochimiques qui sont :

- la diminution du nombre des néphrons fonctionnels ;
- la diminution de la production d'énergie par la chaîne respiratoire mitochondriale à cause d'un apport insuffisant d'oxygène tubulaire ;
- la diminution de l'activité des pompes sodium-potassium ATPase dépendantes qui permettent le transport actif du sodium du côté basolatéral des cellules tubulaires [15].

Pouvoir de concentration et dilution de l'urine

Chez le sujet âgé, le pouvoir de concentration de l'urine diminue puisque une restriction hydrique de 12 h se traduit par une osmolalité urinaire de 882 mOsmo/Kg d'eau chez les sujets âgés de 80 ans contrairement à une osmolalité urinaire de 1102 mOsmo/Kg d'eau chez les sujets âgés de 20 ans [16]. Les mécanismes qui expliquent la diminution du pouvoir de concentration des urines chez le sujet âgé sont principalement [16,17] :

- une diminution du Q'_{fg} et une augmentation de la charge sodée qui doit être filtrée, ce qui augmente l'osmolalité plasmatique ;
- une diminution de la sensation de soif [18] ;
- une augmentation du débit sanguin dans la médullaire et donc dans le vasa recta, ce qui ralentit le pouvoir de concentration.

Cette diminution du pouvoir de concentration des urines chez le sujet âgé expose ce dernier, en cas de restriction hydrique, à une hypernatrémie responsable d'une déshydratation intracellulaire [19].

Le pouvoir de dilution des urines mesuré par les clairances d'eau libre et osmolaire diminue également chez le sujet âgé, mais de manière moins importante que la diminution du pouvoir de concentration des urines. Cette diminution du pouvoir de dilution des urines est expliquée essentiellement par la diminution du nombre des néphrons fonctionnels [19,20].

Adaptation rénale aux perturbations du bilan de sodium et du bilan de potassium

Le sujet âgé ne peut tolérer une restriction sodée importante ou une perte de sodium causée par des troubles digestifs ou un traitement antidiurétique. En effet, une restriction sodée importante se traduit chez le sujet âgé par une hyponatrémie responsable d'une hypovolémie et d'une déshydratation extracellulaire [21]. Cette insuffisance d'adaptation rénale à la restriction sodée chez le sujet âgé est expliquée par :

- une diminution du pouvoir de réabsorption du sodium causée par une réduction des néphrons fonctionnels et du débit de filtration glomérulaire (balance glomérulotubulaire) ;
- une diminution de la réponse du système sympathique à l'hypovolémie induite par la restriction sodée du fait de la diminution de la sensibilité des barorécepteurs chez le

sujet âgé, ce qui entraîne une diminution de la stimulation de la réabsorption du sodium au niveau du tubule proximal et de la sécrétion de rénine par les cellules épithéloïdes de l'artériole afférente. Ces effets, expliquent les perturbations hémodynamiques et l'hypotension orthostatique constatée chez les sujets âgés [17] ;

- une diminution de la réponse du système rénine-angiotensine-aldostérone qui augmente la réabsorption du sodium au niveau du canal collecteur. En effet, chez le sujet âgé, le taux de base de la sécrétion de rénine diminue de 30 à 50% même en cas de restriction sodée ou en cas de prise de diurétiques, ce qui est responsable d'une diminution de production d'angiotensine II et du taux sanguin d'aldostérone [22, 23].

L'adaptation rénale à une surcharge sodée est également perturbée chez le sujet âgé, ce qui explique en partie le mécanisme de l'hypertension artérielle sensible au sel du sujet âgé [23]. Elle est expliquée par :

- l'hypervolémie engendrée par l'hypernatrémie et surtout par la diminution du débit de filtration glomérulaire [24],
- la diminution de l'excrétion rénale du sodium à cause d'une charge sodée élevée pour les néphrons fonctionnels restants.

Le rein du sujet âgé s'adapte également de manière insuffisante à la surcharge potassique en raison d'une diminution de la réponse kaliurétique qui est expliquée d'une part, par la réduction du taux circulant d'aldostérone qui augmente la sécrétion du potassium au niveau du tubule distal et du canal collecteur, et d'autre part, par la diminution du débit de filtration glomérulaire et du débit urinaire [22].

Fonction endocrinienne

Chez le sujet âgé, la fonction endocrinienne du rein est également perturbée, on constate :

- une diminution de l'activité plasmatique de la rénine responsable d'une diminution de production d'angiotensine II et du taux sanguin d'aldostérone, ce qui explique les mécanismes des perturbations hydro-électrolytiques cités ci-dessus [22, 23] ;
- une diminution du pouvoir d'hydroxylation du 25-OH-vitamine D₃ en 1,25-OH-vitamine D₃, ce qui est responsable d'une perturbation d'adaptation à un régime calciprivo ou calcipénique [25],
- Une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine sécrétée normalement par les cellules rénales en réponse à une hypoxie et permettant la différenciation des lignées rouges en érythroblastes puis en érythrocytes matures. Cette réduction d'érythropoïétine est liée à une réduction de la masse fonctionnelle du rein et explique parfois l'anémie normocytaire, normochrome peu régénérative constatée chez le vieillard [26].

Implications thérapeutiques des modifications de la fonction rénale chez le sujet âgé

Implications thérapeutiques de la diminution du débit de filtration glomérulaire

La diminution du débit de filtration glomérulaire chez le sujet âgé doit inciter les cliniciens à adapter la posologie des médicaments éliminés par le rein afin de ne pas aggraver une fonction rénale, déjà altérée, par les effets néphrotoxiques et/ou par l'augmentation du taux sérique de ces médicaments [27,28]. Les principaux médicaments dont la posologie doit être adaptée chez le sujet âgé sont représentés essentiellement par les aminoglycosides, les céphalosporines, les digitaliques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et certains β bloquants hydrosolubles (Tableau II).

Tableau II : Principaux médicaments dont la posologie doit être adaptée chez le sujet âgé et les mécanismes de leurs effets néphrotoxiques.

Médicaments	Mécanisme des effets néphrotoxiques
Antibiotiques : Aminoglycosides Vancomycine Céphalosporine Amoxicilline Macrolide	Nécrose aiguë des tubules rénaux, Néphrite interstitielle aiguë, Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité.
Antiviraux : Acyclovir Zydovudine	Néphropathie obstructive
Analgésiques : AINS, Acétaminophène, Acide acétylsalicylique	Néphropathie rénale (néphrite interstitielle, nécrose papillaire)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Diminution de la perfusion rénale
Allopurinol	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Diurétiques	Hypovolémie, hyponatrémie, hypokaliémie
β bloquants acébutolol, aténolol, sotalol, esmolol.	Diminution de l'activité de la rénine, aggravation de l'hyperkaliémie
Digoxine	Toxicité par diminution du Q'fg

L'adaptation de la dose administrée de ces médicaments doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine estimée à partir de la formule de Cockcroft. A titre d'exemple, si C_{cr} est comprise entre 20 et 30 mL/mn, les aminoglycosides, les céphalosporines, les IEC et les β bloquants hydrosolubles doivent être diminués de moitié. Théoriquement, les capacités d'élimination et de métabolisme de l'organisme diminuent d'un pour cent à partir de 40 ans. A titre indicatif, les doses devraient être à 65 ans, 65% de la dose adulte et à 90 ans, 50% de la dose adulte.

Implications thérapeutiques de la diminution de la fonction tubulaire

La diminution du pouvoir de concentration urinaire et l'insuffisance d'adaptation rénale à la restriction sodée doit inciter également les cliniciens à adapter la posologie et de prendre précaution de l'association des médicaments utilisés essentiellement dans le traitement de l'hypertension artérielle chez le sujet âgé tels que les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [29]. En effet, l'association à des doses non adaptées de ces médicaments risque d'entraîner, chez le sujet âgé hypertendu, une hypotension et/ou une insuffisance rénale fonctionnelle ou aiguë du fait :

- de l'hyponatrémie et de l'hypovolémie provoquées par la prise de diurétiques,
- du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par les IEC.

Ces risques d'association de ces médicaments imposent, d'arrêter les diurétiques 3 jours auparavant puis les réintroduire après en fonction de la valeur de la tension artérielle et/ou de diminuer la dose des IEC de moitié [29].

L'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [30] aux antihypertenseurs tels que les diurétiques, les IEC et certains β bloquants chez le sujet âgé présentant une pathologie inflammatoire associée à une hypertension artérielle risque également d'aggraver la fonction rénale et d'entraîner une insuffisance rénale aiguë qui est expliquée, en plus des mécanismes décrits ci-dessus, par :

- le blocage des récepteurs β adrénergiques par les β bloquants, ce qui aggrave l'hyperkaliémie et la diminution de l'activité rénine ;
- l'inhibition de la production des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ce qui aggrave la diminution du Q'sr et du Q'fg.

Conclusion

Au cours du vieillissement, le rein subit des altérations parenchymateuses et vasculaires responsables d'une réduction des néphrons fonctionnels et par conséquent d'une diminution progressive de la filtration glomérulaire, du pouvoir de concentration et de dilution de l'urine. Cependant, ce déclin de la fonction rénale n'est pas provoqué en totalité par le vieillissement, puisque quelques pathologies hémodynamiques, immunologiques, médicamenteuses, ou métaboliques peuvent être responsables de la diminution du débit de la filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire du rein. Néanmoins, cette réduction de la fonction rénale doit inciter les cliniciens à réduire la posologie des médicaments qui sont éliminés par voie rénale et de tenir compte du risque de l'association de certains médicaments utilisés pour le traitement des pathologies particulièrement l'hypertension artérielle chez le sujet âgé.

Références

1. Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. Edition Mosby Year Book, 1992. 194 pages.
2. Lindeman RD. Overview : renal physiology and pathophysiology of aging. Am J Kidney Dis 1990 ; 2 : 275-282.
3. Beck LH. Changes in renal function with aging. Clin Geriatr Med 1998 ; 14 : 199-209.
4. Tintillier M , Vanpee D, Swinet C. Les altérations Rénales liées à l'âge : physiopathologie, évaluation et prise en charge thérapeutiques. Louvain Med 2000 ; 119 : 226-231.
5. Epstein M. Aging and the kidney. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 1106-1122.
6. Goyal VK . Changes with age in the human kidney. Exp Gerontol 1982 ; 17 : 321-331.
7. Takazakura E, Wasabou N, Handa A et al. Intrarenal vascular changes with age and disease. Kidney Int. 1972, 2 : 224-230.
8. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW . Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int 1984 ; 26 : 861-868.
9. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS et al. Senescence and the renal vasculature in normal man. Circ Res 1974 ; 34 : 309-316.
10. Rose BD, Rennke HG. Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroélectrolytiques. Traduction de M. Paillard. Editions Pradel, 1995. 376 pages.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 ; 16 : 31-41.
12. Rodger RS. Renal function in the elderly. Br J Urol 1998 ; 82 Suppl 1 : 65-70.
13. Wesson LG. Physiology of the human kidney. (Effects of age) Grune et Stratton, New York, Londres 1969 : 98-100.
14. Davison AM. Renal disease in the elderly. Contrib Nephrol 1998 ; 124 : 126-137.
15. Beauchene RE, Fanestil DD, Barrows CH. The effect of age on active transport and sodium-potassium activated ATPase activity in renal tissue of rats. J Gerontol 1965 ; 20 : 306-310.
16. Sarris E, Wilkinson R. Aging and the kidney. J. Nephrol. 1991 ; 2 : 67-74.
17. Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. Nephron 1976 ; 17 : 270-278.
18. Phillips PA, Rolis BJ, Ledingham JGG, Forsling ML, Morton JJ et al. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. N.Engl.J. Med. 1984 ; 311 : 753-759.
19. Kugler JP, Husted T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. Am Fam Physician 2000 ; 61 : 3623-3630.
20. Lindeman RD, Lee TD, Yiengst MJ, et al. Influence of age, renal disease, hypertension, diuretics and calcium on the antidiuretic response to suboptimal infusions of vasopressin. J. Lab Clin Med 1966 ; 68 : 206-223.
21. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal men. J Lab Clin. Med 1976 ; 87 : 411-417.
22. Weldmann P, De Myttenaere-Bursztejn S, Maxwell MH, De lima J. Effect of age in renin and aldosterone in normal man. Kidney Int 1975 ; 8 : 325-333.
23. Gribbin B, Pickering TC, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood-pressure on baroreflex sensitivity in man. Circulat Res 1971 ; 29 : 424-431.
24. Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberger MC. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks and subjects of different ages. Circulation 1979 ; 59 : 644-650.
25. Ambrecht HJ, Zenser RV, Davis BB. Effect of age on the conversion of 25-hydroxy vitamin D3 to 1, 25-hydroxy vitamin D3 by kidney of rats. J Clin Invest 1980 ; 66 : 1118 – 1123.
26. Ward HP, Kurnick JE, Pisarczyk MJ. Serum levels of erythropoietin in anemias associated with chronic infection, malignancy and primary hematopoietic disease. J Clin Invest 1971; 50, 332-340.
27. Devasmita C, Ziauddin A. Drug-induced nephrotoxicity. Med Clin North Am 1997 ; 81 : 705-717.
28. Bennett WM. Drug nephrotoxicity: An overview. Renal failure 1997 ; 19 : 221-224.
29. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal consideration in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research on the american heart association. Circulation 2001; 104 : 1985-1991.
30. Griffin Mr, Yared A, Ray WA. Non steroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly. Am J Epidemiology 2000 ; 151 : 488-496.