



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'évolution de la fonction rénale des patients de plus de 75 ans après arrêt des IEC ou ARAII

Faustine Godart

► **To cite this version:**

Faustine Godart. Évaluation de l'évolution de la fonction rénale des patients de plus de 75 ans après arrêt des IEC ou ARAII. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01410485

**HAL Id: dumas-01410485**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01410485>**

Submitted on 6 Dec 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**Evaluation de l'évolution de la fonction rénale des patients de plus  
de 75 ans après arrêt des IEC ou ARAII**

Thèse présentée et soutenue publiquement

Le 25 Octobre 2016

Par Faustine GODART, née le 18 juillet 1987

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Jury de thèse

Président : Monsieur le Professeur Olivier GUERIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Vincent ESNAULT

Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle BEREDER

Co-directeur de thèse : Madame le Docteur Claire DITTLOT

## UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

## FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Vice-Doyen</b>	M. BOILEAU Pascal
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS Annelise
<b>Directrice administrative des services</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
<b>Professeurs Honoraires</b>	
M ALBERTINI Marc	M. GRIMAUD Dominique
M. BALAS Daniel	M. HARTER Michel
M. BATT Michel	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BLAIVE Bruno	M. JOURDAN Jacques
M. BOQUET Patrice	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GILLET Jean-Yves	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GRELLIER Patrick	M. ZIEGLER GÉRAR

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
 M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 Mme DONZEAU Michèle  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. FRANKEN Philippe  
 M. GASTAUD Marcel  
 M.GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. PHILIP Patrick  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

**Professeurs classe exceptionnelle**

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Pau	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
IM. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

**Professeurs première classe**

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

**Professeurs deuxième classe**

M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

**Professeur des universités**

M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----------------------	-------------------

**Professeurs agrégés**

Mme LANDI Rebecca	Anglais
Mme ROSE Patricia	Anglais

**Maitres de conférences des universités - Praticiens hospitaliers**

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DARMON David	Médecine Générale
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

**Praticien hospitalier universitaire**

Mr DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
--------------------	------------------

**Professeurs associés**

M. GARDON Gilles	Médecine Générale
M. GONZALEZ Jean-François	Chirurgie Orthopédique et traumatologie ( 50.02)
M. PAPA Michel	Médecine Générale
M. WELLS Michael	Anatomie-Cytologie ( 42.03)

**Maitres de conférences associés**

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
Mme CASTA Céline	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale

**Professeurs conventionnés de l'université**

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume	Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur Olivier GUERIN, Président du jury,  
Merci de me faire l'honneur de présider ce jury afin de juger mon travail, soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER,  
Je vous remercie également de me faire l'honneur de juger ce travail, soyez assuré de mes considérations les plus respectueuses.

A Monsieur le Professeur Vincent ESNAULT,  
C'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de mon jury, je vous en remercie et vous présente mon profond respect.

A Madame le Docteur Isabelle BEREDER,  
Merci de m'avoir permis de réaliser cette étude et de t'être toujours rendue disponible pour m'aider et me soutenir, je suis honorée que tu aies dirigé mon travail. Je te remercie également de m'avoir fait découvrir et apprécier la gériatrie lors de mon stage. Tu resteras pour moi un modèle d'épanouissement professionnel et personnel.

A Madame le Docteur Claire DITTLOT,  
Ton aide au cours de la réalisation de cette étude a été précieuse, je t'en remercie infiniment. Merci de m'avoir guidé, conseillé et d'avoir été toujours disponible, surtout dans les moments difficiles.

### **Merci aux différentes personnes ayant participé à la réalisation de ce travail,**

A Jocelyn GAL, merci pour ta patience et ton aide pour l'analyse des résultats, sois assuré de ma reconnaissance.

Aux médecins, internes et membres des équipes médicales de l'Hôpital de CIMIEZ, pour leur aide lors de l'inclusion des patients.

A tous les médecins généralistes et personnels d'EHPAD ayant participé à l'étude.

**Merci à mes nouveaux collègues de travail,**

A Mickaël et Igor pour m'accueillir au sein de leur cabinet, je suis très impatiente de cette collaboration.

A Elsa, merci d'avoir rendu mes remplacements aussi agréables, pour ta gentillesse et pour nos déjeuners au jardin.

**A mes proches,**

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille au cours de mes études, merci de m'avoir supportée dans les moments difficiles, les concours, les partiels. Merci pour votre amour et votre affection sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui. J'espère continuer à vous rendre fiers. Je vous aime très fort.

A mes sœurs Julie et Marie,

Tellement de choses partagées ensemble, parfois des disputes mais avant tout de l'affection, de l'amitié et des rires, je vous aime telles que vous êtes mes sœurs. Et merci d'avoir agrandi la famille avec mes quatre neveux adorés Oscar, Léo, Jules et Théophile et mon Beauf Thomas que j'adore malgré son humour parfois douteux.

A mes grands-parents,

Pour avoir rendu mon enfance si douce et m'avoir donné tous ces beaux souvenirs.

Au reste de ma famille, ma tante Nicole, mon oncle Christian, ma cousine Cécile et mon cousin Nicolas ainsi qu'à leurs enfants et leurs conjoints qui m'ont montré l'importance d'une famille unie et aimante.

A Jean-Charles, l'homme de ma vie, merci pour ton soutien, ta patience, et ton Amour, grâce à toi, les moments difficiles le sont beaucoup moins et tous les moments heureux le sont bien plus. Je suis impatiente de construire cette vie avec toi.

...Et merci de m'avoir permis de rencontrer tes amis qui sont à ton image et que j'adore !!

A ma belle-famille, pour m'avoir accueillie à bras ouverts, merci pour tous les bons moments partagés.

A Aurore, merci d'être une amie si dévouée, mon internat n'aurait pas été le même sans toi. On a été là l'une pour l'autre dans les moments de joie (et de fête !!) et dans les moments de peine, et je sais qu'on continuera à pouvoir compter l'une sur l'autre. Je t'adore vieille meuf, ne change rien tu es parfaite !

A Ophélie, merci d'avoir pris le risque de covoiturer avec moi pendant nos années d'étude et merci d'être devenue mon amie malgré ma conduite... Je sais qu'on n'est pas trop dans les déclarations d'amitié toutes les deux (hors alcoolémie positive) mais je te le dis quand même... je t'adore meu bacalhau.

A Coco, merci d'être toi avec ta générosité, tes coups gueules, tes expressions sans queue ni tête, ton gratin de courgettes (il me semblait important qu'il soit dans mes remerciements) et toutes les autres qualités qui font de toi une amie en or. Tu n'y couperas pas non plus, je t'adore ma coco.

A ma Bouilly, merci pour tous nos rires, nos délires, nos taules, tu es mon rayon de soleil. Merci de m'avoir accueillie si souvent à Lyon, ça m'a beaucoup aidé dans les moments de doutes. Je t'aime fort ma poulette en sucre et j'espère que tu es fière de ta fouine.

A Faf, mon coup de foudre amical de l'internat, merci pour les soirées festives, les soirées pop-corn, les souvenirs de ouf. Passe vite ta thèse qu'on s'en crée de nouveaux, je t'adore Fafounet.

A Christopher, merci pour ton amitié qui m'est chère, pour tenir le coup et me supporter après toutes ces années (et pour continuer à le faire je l'espère).

A Cindy, merci d'avoir rendu mes années de Lycée si géniales et merci d'être toujours là aujourd'hui. Et merci à Francky de te rendre heureuse.

A Christophe et Batman, merci d'être des supers amis, même si on a du mal à se voir autant qu'on le voudrait, je kiffe toujours autant le temps passé avec vous.

A Marion, merci d'être une amie toujours aussi fidèle après toutes ces années, même si le temps nous manque pour se voir.

A Sophie, merci d'être là, toujours souriante, toujours positive, ma P1 a été bien moins dure du fait de ta présence. Et merci à toi et Estelle pour votre aide précieuse dans la réalisation de ma thèse.

A Bubu, Delphine, Julian, Julien pour les soirées voisins qui ont fait partie des moments les plus cools de mon internat.

A la team Cimiez, ce stage restera le meilleur de tous grâce à la fine équipe d'internes qu'on était.

A la team Portugal, grâce à vous j'avais la tête libre et remplie de bons souvenirs au moment de la rédaction de ma thèse.

A toutes les autres personnes que les études de médecine m'ont fait découvrir et apprécier : mon Lolo (Geoffreeeeeey), Anne-laure, Lola, Alexandra, Chloé, Soline, Adeline, Sonia, Alexia, Cynthia, les Hossegoriennes, j'en passe et des meilleurs !!

## **TABLE DES MATIERES**

<b>1</b>	<b><u>Introduction</u></b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b><u>Matériels et méthode</u></b> .....	<b>15</b>
2.1	<b><u>Lieu et contexte de l'étude</u></b> .....	<b>15</b>
2.2	<b><u>Population étudiée</u></b> .....	<b>15</b>
2.3	<b><u>Déroulement de l'étude et données recueillies</u></b> .....	<b>16</b>
2.4	<b><u>Analyses statistiques des données</u></b> .....	<b>18</b>
2.5	<b><u>Ethique</u></b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b><u>Résultats</u></b> .....	<b>19</b>
3.1	<b><u>Caractéristiques des patients</u></b> .....	<b>19</b>
3.2	<b><u>Analyse des résultats</u></b> .....	<b>23</b>
3.2.1	<b><u>Evolution de la fonction rénale après arrêt des IEC/ARAII</u></b> .....	<b>23</b>
3.2.2	<b><u>Evolution de la protéinurie après arrêt des IEC/ARAII</u></b> .....	<b>24</b>
3.2.3	<b><u>Evolution de la kaliémie après arrêt du traitement</u></b> .....	<b>24</b>
3.2.4	<b><u>Evolution de la pression artérielle</u></b> .....	<b>24</b>
3.2.5	<b><u>Survie de la population</u></b> .....	<b>25</b>
<b>4</b>	<b><u>Discussion</u></b> .....	<b>30</b>
4.1	<b><u>Limites et avantages de l'étude</u></b> .....	<b>30</b>
4.1.1	<b><u>Méthodologie</u></b> .....	<b>30</b>
4.1.2	<b><u>Description de la population</u></b> .....	<b>30</b>
4.1.3	<b><u>Les causes de l'insuffisance rénale aigüe</u></b> .....	<b>31</b>
4.1.4	<b><u>Choix des données</u></b> .....	<b>32</b>
4.2	<b><u>Résultats comparés avec les données de la littérature</u></b> .....	<b>33</b>
4.3	<b><u>Implications et perspectives</u></b> .....	<b>36</b>
<b>5</b>	<b><u>Conclusion</u></b> .....	<b>37</b>
	<b><u>ANNEXES</u></b> .....	<b>39</b>
	<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b> .....	<b>40</b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>41</b>
	<b><u>RESUME</u></b> .....	<b>46</b>
	<b><u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u></b> .....	<b>47</b>

## **1 Introduction**

L'insuffisance rénale chronique est définie indépendamment de sa cause par un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant plus de 3 mois. En France, la prévalence de cette pathologie est évaluée à 10% (1), celle-ci augmente avec l'âge, notamment après 65 ans et concerne donc le plus souvent les personnes âgées (2), (3). Par ailleurs, l'insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé est un réel problème de santé publique du fait des modifications physiologiques et anatomiques liées à l'âge et elle est un facteur de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (4), (5).

La prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) quant à elle, tient une place centrale dans la prise en charge des insuffisances rénales chroniques. En effet, des méta-analyses ont montré l'action bénéfique des IEC et des ARAII chez les insuffisants rénaux chroniques avec protéinurie (6), (7) qu'ils soient diabétiques (8) ou non (9), (10). Il est donc recommandé par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé (ANAES) et la Haute Autorité de Santé (HAS) de prescrire les IEC ou ARAII aux patients présentant une néphropathie diabétique avec micro albuminurie et aux patients présentant une néphropathie non diabétique avec protéinurie (1), (11), (12). Toutefois l'action bénéfique anti-protéinurique de ces traitements est difficile à totalement dissocier de leur action anti-hypertensive (7), (13), (14), (15). Par ailleurs, aucune étude spécifique à ce jour n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans, pourtant en France cette tranche d'âge représente 8% de la population (4). C'est une des raisons pour laquelle chez ces patients âgés avec de nombreuses comorbidités notamment, le bénéfice d'un traitement par IEC/ARAII en terme de protection de la fonction rénale est controversé (16).

L'effet bénéfique des inhibiteurs du système rénine angiotensine sur l'insuffisance rénale chronique, s'explique au niveau physiopathologique, par le

blocage de l'angiotensine II. En effet, l'angiotensine II est un acteur important dans les modifications hémodynamiques glomérulaires, crucial dans la progression de l'insuffisance rénale, elle maintient l'hypertension dans les capillaires glomérulaires en augmentant la pression artérielle systémique et la vasoconstriction des artérioles efférentes ; de plus, elle participerait à l'altération de la barrière capillaire glomérulaire ayant pour conséquence la protéinurie (15), (17).

La physiopathologie du vieillissement rénal quant à elle, correspond tout d'abord à une modification de l'hémodynamique rénale avec au niveau vasculaire une diminution du flux rénal effectif. On observe ensuite des modifications histologiques au niveau glomérulaire qui diminuent la surface de filtration glomérulaire et par conséquent le débit de filtration glomérulaire (DFG). Enfin, le vieillissement entraîne une altération des fonctions tubaires et de fait une limitation du contrôle du métabolisme du sel et de l'eau (4), (18). Ces modifications physiologiques majorent le risque de néphrotoxicité chez le sujet âgé, surtout en cas d'épisode d'hypovolémie entraînant une hypoperfusion rénale (4), (19).

C'est pour ces raisons qu'il nous a paru intéressant de réaliser cette étude, afin d'évaluer l'effet néphrologique des IEC/ARAII chez les sujets âgés. D'autant qu'ils sont très souvent incriminés dans l'apparition d'insuffisance rénale aigüe du sujet âgé du fait des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques rénales liées à l'âge (4). A noter par ailleurs qu'une des complications fréquente des IEC/ARAII est l'hyperkaliémie, or chez le sujet âgé la régulation de la kaliémie est modifiée avec une incidence d'hyperkaliémie augmentant avec l'âge (20).

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'évolution de la fonction rénale après arrêt des IEC/ARAII chez les patients de plus de 75 ans présentant à l'entrée dans le service une aggravation de leur fonction rénale répondant au stade I de la classification de AKIN (Acute Kidney Injury Network

classification) (annexe 1). Les objectifs secondaires étant d'évaluer l'évolution de la kaliémie, de la protéinurie et de la pression artérielle après arrêt de ces traitements.

## **2 Matériels et méthode**

### **2.1 Lieu et contexte de l'étude**

Cette étude préliminaire a été réalisée dans les services de court séjour gériatrique et de soins de suite et de réadaptation (SSR) de l'Hôpital de Cimiez au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice du 12/03/2015 au 15/08/2016. Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive par série de cas, uni-centrique, concernant les patients âgés de plus de 75 ans pour lesquels un traitement par IEC ou ARAII a été stoppé par l'équipe médicale en charge du patient du fait d'une insuffisance rénale aigüe organique ou d'une aggravation d'une insuffisance rénale chronique répondant au stade 1 de la classification de AKIN (annexe 1).

### **2.2 Population étudiée**

La population étudiée était des femmes et des hommes de plus de 75 ans, présentant lors de leur hospitalisation à l'Hôpital de Cimiez, une insuffisance rénale aigüe organique ou une aggravation d'une insuffisance rénale chronique répondant au stade 1 de la classification de AKIN (annexe 1) ayant motivé un arrêt du traitement par IEC ou ARAII par le médecin du service ; dans le cas d'une polymédication, afin d'évaluer l'impact précisément des IEC/ARAII, nous avons décidé de n'inclure que les patients chez qui seul le traitement par IEC/ARAII a été stoppé.

Les critères de non inclusion étaient les patients présentant une insuffisance rénale aigüe fonctionnelle sur déshydratation extracellulaire -c'est-à-dire avec

un rapport urée/créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) $>100$  et une protidémie augmentée- ainsi que les patients ayant une espérance de vie à l'inclusion estimée inférieure à 6 mois. Les critères d'exclusion de l'étude étaient tout d'abord la présence d'un obstacle à l'échographie rénale réalisée après l'inclusion, ainsi que la reprise d'un traitement par IEC/ARAII au cours du suivi, due par exemple à une hypertension artérielle mal contrôlée par un inhibiteur calcique (associé ou non à d'autres anti-hypertenseurs), à l'intolérance aux inhibiteurs calciques ou encore la survenue durant le suivi d'un évènement cardiovasculaire indiquant formellement leur prescription.

### **2.3 Déroulement de l'étude et données recueillies**

Une déclaration de l'étude a été envoyée à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL) avant de démarrer l'étude. La base de données a donc été répertoriée sous le numéro de registre N°216, et sécurisée.

Cette base de données a été créée sur document EXCEL, et a été au fur et à mesure enregistrée sur un ordinateur du CHU de Nice à l'hôpital de Cimiez.

Les patients ont été inclus à M0 et ont été suivis à 3 mois (M3) et à 6 mois (M6).

Le critère de jugement principal était l'amélioration de la clairance de la créatinine calculée par la formule de COCKCROFT et GAULT et le DFG calculé par la formule de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) à 3 mois et à 6 mois après arrêt des IEC et ARAII. En effet, la formule CKD-EPI est la plus précise chez les patients âgés tandis que la formule de COCKCROFT et GAULT est toujours la référence en ce qui concerne la prescription de traitements médicamenteux. Les critères d'évaluation secondaire étaient tout d'abord la mesure du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon, afin d'évaluer l'éventuelle augmentation de la protéinurie après arrêt des IEC/ARAII ; puis la mesure de la pression artérielle afin de s'assurer du bon équilibre tensionnel malgré l'arrêt du traitement par IEC/ARAII ; et

enfin la kaliémie, l'hyperkaliémie étant le principal effet secondaire d'un traitement par IEC/ARAII, nous voulions connaître sa prévalence à M0 et son évolution après arrêt du traitement.

Les données cliniques recueillies à l'inclusion étaient : le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), le Performance Status (PS) (Annexe 2), afin d'évaluer l'état général des patients, ainsi que la pression artérielle.

Au niveau biologique, nous avons relevé tout d'abord le dosage sanguin de l'urée (en mmol/L) et de la créatinine (en  $\mu\text{mol/L}$ ). Par ailleurs, pour les patients ayant un rapport urée/créatinine  $>100$  nous avons recherché la protidémie afin de ne pas inclure les patients présentant une insuffisance rénale fonctionnelle sur déshydratation. Nous avons, à partir de la créatinine, calculé la clairance avec la formule de COCKCROFT et GAULT et le DFG avec la formule CKD-EPI. Puis nous avons relevé le dosage de la kaliémie (en mmol/L) et le rapport protéinurie/créatininémie sur échantillon (en g/g). Chez les patients diabétiques, nous avons ajouté un dosage de la micro-albuminurie afin de détecter les patients dont la micro-albuminurie était positive. Enfin nous avons recueilli, lorsqu'il était réalisé, le résultat de l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) afin de rechercher parmi les patients ceux présentant une infection urinaire pouvant éventuellement altérer la fonction rénale.

D'autre part, une échographie avec doppler des artères rénales a été réalisée lorsque cela était nécessaire afin d'éliminer une sténose de l'artère rénale pouvant être à elle seule la cause de la néphrotoxicité des IEC/ARAII ou un obstacle sur les voies urinaires ; une mesure de l'index de résistance intraglomérulaire, dont la norme se situe entre 0,56 et 0,7, a été faite afin d'évaluer la perfusion rénale.

A 3 mois, les données de suivi ont été recueillies auprès du médecin traitant ou d'un membre de l'équipe médicale pour les patients vivant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Ces données étaient au niveau clinique la dernière pression artérielle et le poids relevés lors

des examens de suivi effectués par le médecin traitant, le poids nous permettant d'effectuer le calcul de la clairance par la formule de COCKCROFT et GAULT. Puis nous avons réalisé, avec l'accord du médecin traitant, un bilan biologique avec dosage de l'urée (en mmol/L), de la créatinine (en  $\mu\text{mol/L}$ ) avec calcul de la clairance par la formule de COCKCROFT et GAULT et du DFG par la formule de CKD-EPI, de la kaliémie (en mmol/L), ainsi qu'un ionogramme urinaire sur échantillon avec rapport protéinurie/créatininurie (en g/g). Le même relevé de données était effectué à 6 mois. Lors de ces 2 étapes nous avons également vérifié l'absence de reprise de traitement par IEC et ARAII ainsi que la survenue d'événement défini par une hospitalisation, toutes causes confondues.

Afin de s'assurer de la bonne participation des médecins traitants de chaque patient, chacun d'entre eux a été appelé après l'inclusion du patient afin d'expliquer le déroulement de cette étude observationnelle et un résumé du protocole d'étude leur a été envoyé par e-mail. La transmission des résultats biologiques s'est effectuée par courrier lorsque cela était possible, le cas échéant par téléphone.

#### **2.4 Analyses statistiques des données**

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel R 3.0.1 pour Windows. Les données quantitatives sont représentées sous forme de médiane et interquartiles ou moyenne et écart-type. Les données qualitatives sont représentées sous forme de fréquence, pourcentage.

Les données qualitatives ont été comparées à l'aide de test de Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher en cas de non-respect des conditions d'application du Chi<sup>2</sup>.

La comparaison des données quantitatives entre chaque période a été réalisée à l'aide d'une ANOVA, suivi du test de Tukey; ou du test de Krustal-Wallis, suivi

du test de Nemenyi, en cas de non-respect des conditions d'application de l'ANOVA.

La survie sans événement a été définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la date d'hospitalisation ou la date de décès. La survie globale a été définie comme le délai entre la date de l'inclusion et la date du décès toute cause. Les patients ont été censurés à la date de leur décès ou à la date des dernières nouvelles lorsqu'ils étaient perdus de vue. Ces données ont été estimées et présentées sous forme graphique à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Le taux de survie à divers moments et les intervalles de confiance à 95 % sont également indiqués. Le test du Log-Rank a été utilisé pour les analyses univariées.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en hypothèse bilatérale et le degré de signification a été fixé pour une valeur de p inférieure ou égale à 0,05

## **2.5 Ethique**

Un consentement écrit ou oral a été obtenu pour chaque patient soit par le patient lui-même, soit par sa personne de confiance lors de l'inclusion du patient à M0 après une information claire sur l'intérêt et le déroulement de l'étude. Les informations recueillies étaient confidentielles et anonymes.

## **3 Résultats**

### **3.1 Caractéristiques des patients**

Au total, nous avons inclus 27 patients dont 16 femmes (soit 59,3%) et 11 hommes (soit 40,7%) sur une période de 11 mois de Mars 2015 à Février 2016, ayant eu un arrêt du traitement par IEC ou ARAII à l'hôpital de Cimiez à Nice suite à une aggravation de la fonction rénale. Sur ces 27 patients, 3 d'entre eux ont été exclus de l'étude ; 2 patientes du fait de la présence d'un obstacle sur les

voies urinaires à l'échographie et le dernier a été exclu du fait de la reprise de son traitement IEC entre M0 et M3 par son médecin traitant pour une hypertension artérielle mal contrôlée. Nous retiendrons donc 24 patients à M0 dont 14 femmes (soit 58,3%) et 10 hommes (soit 41,7%). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. La moyenne d'âge de ces patients était de 90,2 +/- 5,6 ans. Parmi ces patients, 8 (soit 33%) ont été inclus en service de soins de suite et de réadaptation (SSR) contre 16 (soit 67%) en court séjour gériatrique. Leur état général était altéré pour la majorité d'entre eux. En effet, 10 de ces patients avaient un Performance Status (PS) à 3 (soit 38,5%), 6 avaient un PS à 4 (soit 26,9%), 5 avaient un PS à 2 (soit 26,9%) contre 2 patients seulement ayant un PS à 1 (soit 7,7%). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de la population étudiée était de 22,3 +/- 2,8.

Au sein de la population étudiée, 13 patients étaient sous IEC (soit 54,2%) et 11 patients étaient sous ARAI (soit 45,8%). Pour tous les patients de l'étude les IEC/ARAI avaient été prescrits initialement pour une hypertension artérielle.

Concernant les examens réalisés initialement lors de l'hospitalisation à M0, sur les 19 patients ayant eu une échographie-doppler des artères rénales, aucune d'entre elles ne retrouvait de sténose des artères rénales visualisée ou de différence significative entre les index de résistance intra-glomérulaire des 2 reins, ce dernier était entre 0,56 et 0,7 chez 6 patients (soit 31,6%) et supérieur à 0,7 chez 13 patients (soit 68,4%). 22 patients ont eu un examen cytobactériologique des urines (ECBU) lors de l'hospitalisation, 14 d'entre eux étaient stériles (soit 61,5%), 6 patients présentaient une bactériurie asymptomatique (soit 23,1%) et 2 patients présentaient une infection urinaire symptomatique (soit 15,4%). Ces patients présentaient une infection urinaire basse traitée par antibiothérapie. Certains patients n'ont pas eu d'échographie ou d'examen cytobactériologique des urines après l'inclusion car il s'agissait d'une étude observationnelle et pour certains d'entre eux l'indication des examens n'a pas été estimée nécessaire par les médecins du service.

Parmi les 24 patients de l'étude à l'inclusion, 10 patients avaient un ou plusieurs autres traitements antihypertenseurs hors inhibiteurs calciques (ICA) (soit 41,7%). Plus précisément, 4 patients étaient déjà sous  $\beta$ -bloquants (soit 16,7%), 6 d'entre eux étaient sous traitement diurétique (soit 25%) et 1 seul était sous antihypertenseur central (soit 4,2%). Au moment de l'inclusion, 12 patients avaient un traitement par inhibiteur calcique (soit 42,9%), ce dernier était soit présent avant l'inclusion soit ajouté immédiatement après arrêt des IEC/ARAII du fait d'un mauvais contrôle tensionnel.

En ce qui concerne les comorbidités observées chez les patients, hormis l'hypertension artérielle, on notera qu'1 seul d'entre eux était diabétique (diabète de type II) (soit 4,2%) avec micro-albuminurie négative ; 2 patients souffraient d'une dyslipidémie (soit 8,3%) ; 4 patients présentaient dans leurs antécédents un tabagisme sévère (soit 16,7%) ; 4 patients présentaient des troubles du rythme cardiaque (soit 16,7%) ; 3 avaient fait par le passé un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou un accident ischémique transitoire (AIT) (soit 12,5%) ; 4 patients avaient d'autres antécédents cardiovasculaires (soit 16,7%) (Dont une insuffisance aortique, un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale, un Foramen ovale perméable, une démence vasculaire) ; 6 patients souffraient d'une démence connue (soit 25%) ; 4 patients présentaient une pathologie respiratoire (soit 16,7%) (3 souffraient d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et 1 était asthmatique).

A savoir également que parmi les 24 patients inclus, 4 avaient une insuffisance rénale chronique connue (soit 16,7%).

On retrouve une médiane de 2 comorbidités par patient [min 1 ; max 5].

En ce qui concerne le rapport protéinurie/créatininurie à l'inclusion, il était inférieur ou égal à 0,5g/g pour 19 patients (soit 79%) et supérieur à 0,5g/g pour 5 patients (soit 21%).

<b>SEXE</b>	
Homme	10 (41.7)
Femme	14 (58.3)
<b>AGE</b>	
Moyenne(ET)	90.2 (5.6)
<b>POIDS</b>	
Moyenne(ET)	61.6 (10.7)
<b>TAILLE</b>	
Moyenne(ET)	166.1 (8.5)
<b>DFG CKD-EPI</b>	
Entre 15 et 30	7 (29.2)
Entre 30 et 60	17 (70.8)
<b>PS</b>	
1	2 (8.7)
2	5 (21.7)
3	10 (43.5)
4	6 (26.1)
<b>IEC/ARAI</b>	
IEC	13 (54.2)
ARAI	11 (45.8)
<b>ECBU</b>	
Stérile	14 (63.6)
Bactériurie asymptomatique	6 (27.3)
Infection urinaire	2 (9.1)
<b>Echo-doppler des artères rénales</b>	
Absence de sténose	19 (100)
<b>Index de résistance intra-glomérulaire</b>	
Entre 0,56 et 0,7	6 (31.6)
Supérieur à 0,7	13 (68.4)
<b>Autres traitements anti-hypertenseurs</b>	
Traitement par $\beta$ -bloquant	4 (16.7)
Traitement par Diurétique	6 (25)
Traitement par anti-hypertenseur central	1 (4.2)
<b>Antécédents</b>	
Diabète de type II	1 (4.2)
Dyslipidémie	2 (8.3)
Antécédent de Tabagisme	4 (16.7)
Hypertension artérielle	24 (100)
Troubles du rythme cardiaque	4 (16.7)
Antécédent d'AVC ou AIT	3 (12.5)
Autre antécédent cardio-vasculaire	4 (16.7)
Insuffisance rénale chronique connue	4 (16.7)
<b>Rapport Protéinurie/Créatininurie</b>	
$\leq 0,5\text{g/g}$	19 (79)
$> 0,5\text{g/g}$	5 (21)

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

### **3.2 Analyse des résultats**

Parmi les 24 patients inclus, 18 patients ont été suivis à 3 mois et 13 patients ont été suivis jusqu'à 6 mois. En effet lors du suivi à 3 mois, 5 patients étaient décédés et 1 patient est sorti de l'étude pour cause de départ à l'étranger. Puis, parmi ces 18 patients lors du suivi à 6 mois, 4 patients sont sortis de l'étude à leur demande car ils ne souhaitent pas effectuer le suivi biologique ou clinique suivant chez leur médecin traitant et 1 patiente est sortie de l'étude suite à une décision de prise en charge en soins palliatifs. Les causes des décès étaient pour 2 d'entre eux une pneumopathie d'inhalation dans un contexte d'altération de l'état général, puis 1 choc septique sur pneumopathie, 1 pneumopathie dans un contexte de dénutrition sévère et 1 pneumopathie avec détresse respiratoire.

#### **3.2.1 Evolution de la fonction rénale après arrêt des IEC/ARAII**

La médiane de la créatinine était de 124  $\mu\text{mol/L}$  [IQR 115,5 ; 141,8] pour les 24 patients à l'inclusion, contre 94  $\mu\text{mol/L}$  [IQR 81,8 ; 115,8] à 3 mois et 114  $\mu\text{mol/L}$  [IQR 84 ; 127] à 6 mois. Pour la créatinine, il existe une différence significative entre M0 et M3 avec une diminution de 24,2% de la créatinine ( $p < 0,001$ ), ainsi qu'entre M0 et M6 avec une diminution de 8,1% de la créatinine ( $p = 0,04$ ). Il n'existe pas de différence significative pour la créatinine entre M3 et M6.

En ce qui concerne le DFG (en  $\text{ml/min/1,73m}^2$ ) avec la formule CKD-EPI, la moyenne était de 36,5 +/- 9,3 à l'inclusion, contre 53,3 +/- 15,3 à 3 mois et 50,8 +/- 18,4 à 6 mois soit une augmentation statistiquement significative de 31,5% du DFG entre M0 et M3 ( $p < 0,001$ ) et de 28,1% entre M0 et M6 ( $p = 0,01$ ). On retrouve une amélioration de plus de 5% du DFG pour 78% des patients à M3 et pour 77% des patients à M6. Tout comme pour la créatinine, il n'existe pas de différence significative entre M3 et M6 pour le DFG CKD-EPI.

Pour la clairance avec la formule de COCKCROFT et GAULT, à l'inclusion, la moyenne était de 27,3 +/- 9,7 ml/min, puis de 35,8 +/- 12,8 ml/min à 3 mois et de 34,5 +/- 14,1 ml/min à 6 mois ; soit une augmentation de 23,7% entre M0 et M3 et de 20,9% entre M0 et M6 mais qui n'est pas statistiquement significative (p=0,06).

### 3.2.2 Evolution de la protéinurie après arrêt des IEC/ARAII

L'évolution de la protéinurie a été évaluée par mesure du rapport protéinurie/créatininurie (en g/g). La médiane de ce rapport était de 0,3 g/g [IQR 0,2 ; 0,5] à l'inclusion puis de 0,4 g/g [IQR 0,2 ; 0,6] à 3 mois et de 0,3 g/g [IQR 0,1 ; 1,1] à 6 mois. Il n'existe pas de différence significative entre chaque groupe.

### 3.2.3 Evolution de la kaliémie après arrêt du traitement

A l'inclusion, 6 des 24 patients avait une kaliémie supérieure à 5 mmol/L (soit 25% de la population) contre 1 patient à 3 mois et 0 patient à 6 mois. La moyenne de la kaliémie pour les patients à l'inclusion était de 4,5 +/- 0,6 mmol/l puis de 4,3 +/- 0,5 mmol/l à 3 mois et enfin de 4,4 +/- 0,5 mmol/l à 6 mois. Il n'existe pas de différence significative entre ces groupes.

### 3.2.4 Evolution de la pression artérielle

A l'inclusion, la moyenne de la pression artérielle systolique était de 127,7 +/- 19,8 mmHg, contre 131,9 +/- 12,5 mmHg à 3 mois et 130,4 +/- 13 mmHg à 6 mois. Il n'existe pas de différence significative entre ces groupes.

A noter qu'à l'inclusion, 11 patients sur 24 étaient sous ICA (soit 45,8%) tandis qu'à 3 mois 12 patients sur 19 l'étaient (soit 70,6%) contre 8 patients sur 13 à 6 mois (61,5%). Plus précisément, 4 patients sur 18 se vont vu ajouter un

traitement par ICA entre 0 et 3 mois en plus de leur traitement habituel du fait d'une élévation de leur pression artérielle, aucun ajout d'ICA n'a été fait entre 3 et 6 mois. Aucun autre traitement antihypertenseur n'a été ajouté aux patients entre 0 et 6 mois.

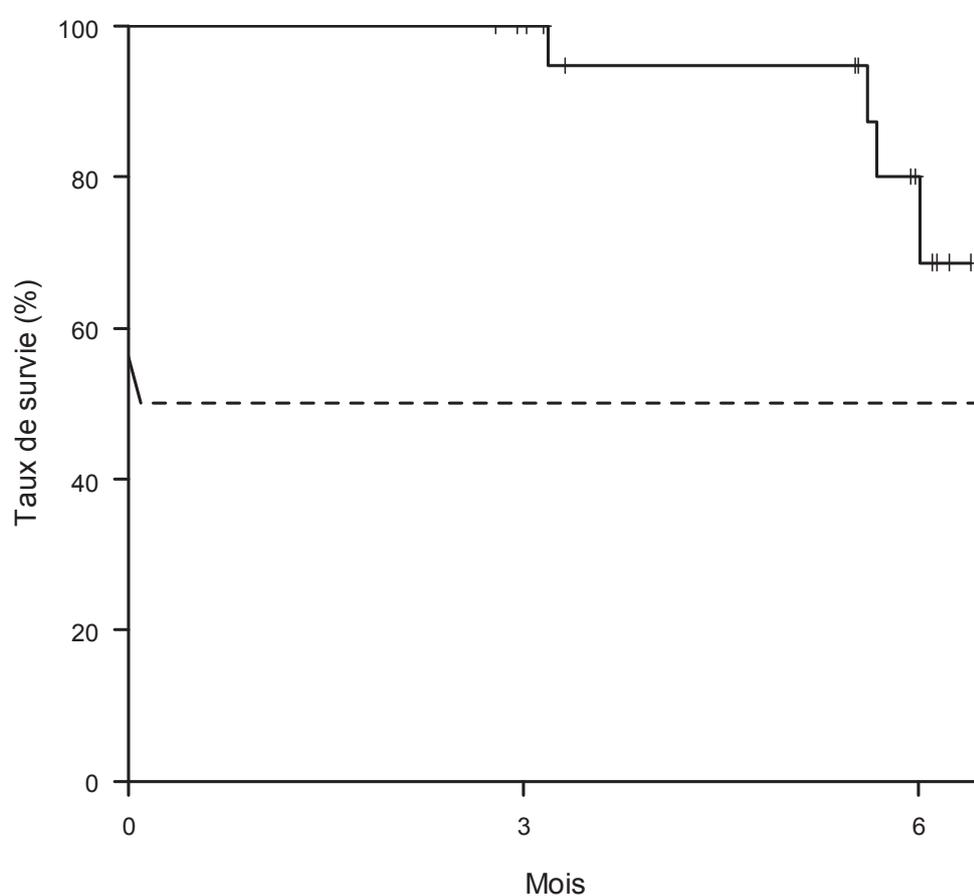
	<b>M0</b>	<b>M3</b>	<b>M6</b>	<b>P value</b>
<b>Total</b>	24	18	13	
<b>UREE</b>				0.56
<b>mediane(IQR)</b>	10.6 (8.4,13.2)	9.7 (8.7,11.2)	10.9 (8.1,13.2)	
<b>CREATININE</b>				< 0.001
<b>mediane(IQR)</b>	124 (115.5,141.8)	94 (81.8,115.8)	114 (84,127)	
<b>CKD-EPI</b>				< 0.001
<b>moyenne(ET)</b>	36.5 (9.3)	53.3 (15.3)	50.8 (18.4)	
<b>COCKROFT<sup>2</sup></b>				0.06
<b>moyenne(ET)</b>	27.3 (9.7)	35.8 (12.8)	34.5 (14.1)	
<b>KALIEMIE<sup>3</sup></b>				0.41
<b>moyenne(ET)</b>	4.5 (0.6)	4.3 (0.5)	4.4 (0.5)	
<b>PAS</b>				0.697
<b>moyenne(ET)</b>	127.7 (19.8)	131.9 (12.5)	130.4 (13)	
<b>RAPPORT Prot/Creat</b>				0.862
<b>mediane(IQR)</b>	0.3 (0.2,0.5)	0.4 (0.2,0.6)	0.3 (0.1,1.1)	
<b>ICA</b>				0.271
<b>Absence</b>	13 (54.2)	5 (29.4)	5 (38.5)	
<b>Présence</b>	11 (45.8)	12 (70.6)	8 (61.5)	

**Tableau 2 : Suivi des patients à M3 et M6**

### 3.2.5 Survie de la population

A 3 mois, nous avons noté la survenue d'1 seul événement parmi les 18 patients étudiés, il s'agissait de la mise en hospitalisation à domicile (HAD) d'une patiente suite à la découverte d'un Lymphome, la patiente est sortie de l'étude

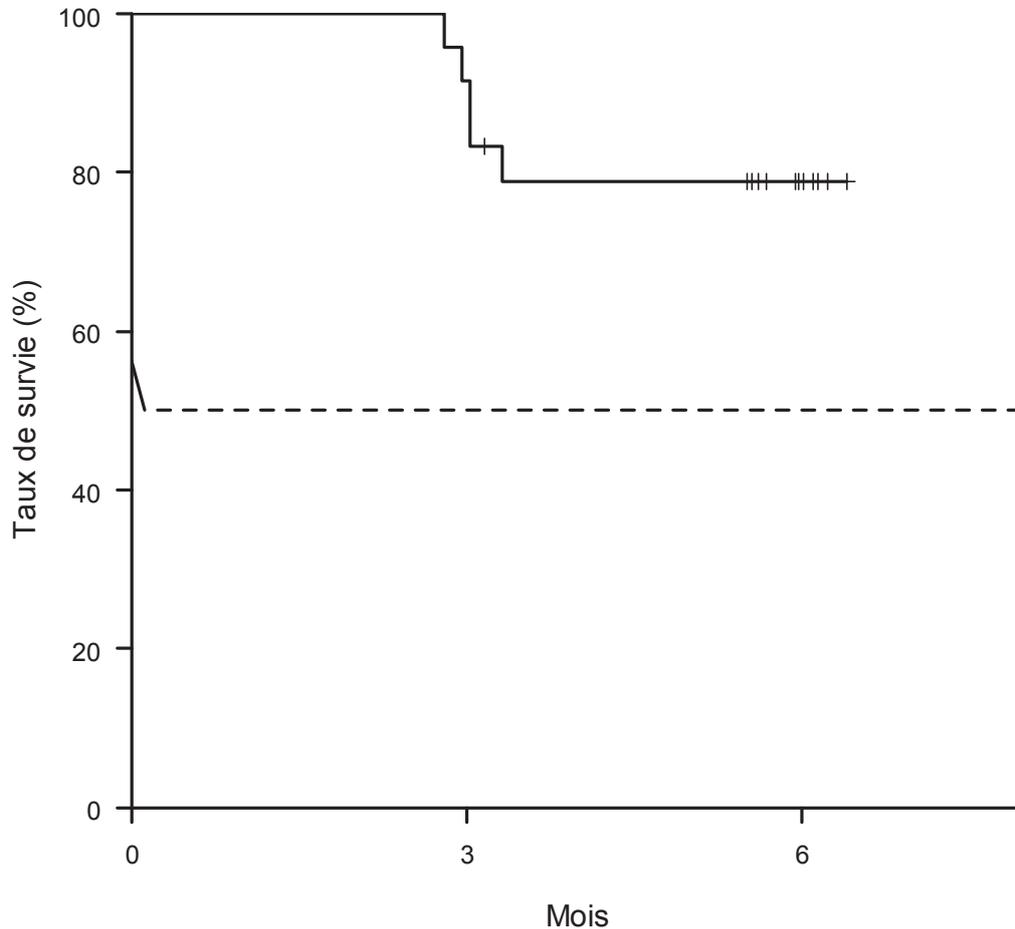
car une décision de prise en charge palliative avait été prise. A 6 mois, nous avons constaté la survenue de 3 événements : un patient a été hospitalisé pour la résection d'un polype de vessie, une patiente a été hospitalisée pour la prise en charge de plaies des membres inférieurs et une patiente a été hospitalisée pour une pneumopathie. Ce qui correspond à une survie sans événement à 95% à 3 mois contre 75% à 6 mois comme le montre la courbe de survie sans événement (Figure 1).



**Figure 1 : Courbe de survie sans événement**

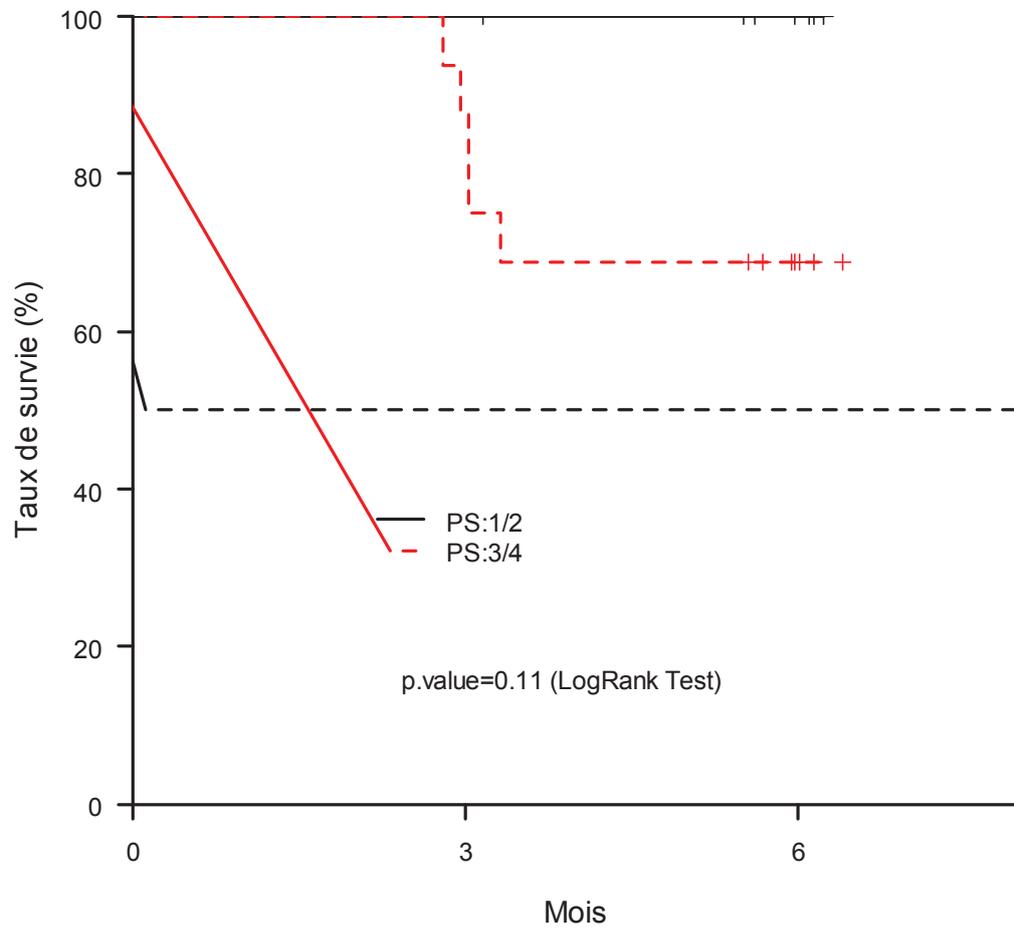
En ce qui concerne la survie globale, tous les décès sont survenus entre M0 et M3 (sachant que pour certains patients, les informations ont été recueillies à 3 mois et demi). Nous retiendrons donc une survie globale à M3 de 78,9%, qui est

identique à M6 car aucun décès n'est survenu entre M3 et M6 comme le montre la courbe de survie globale (Figure 2).

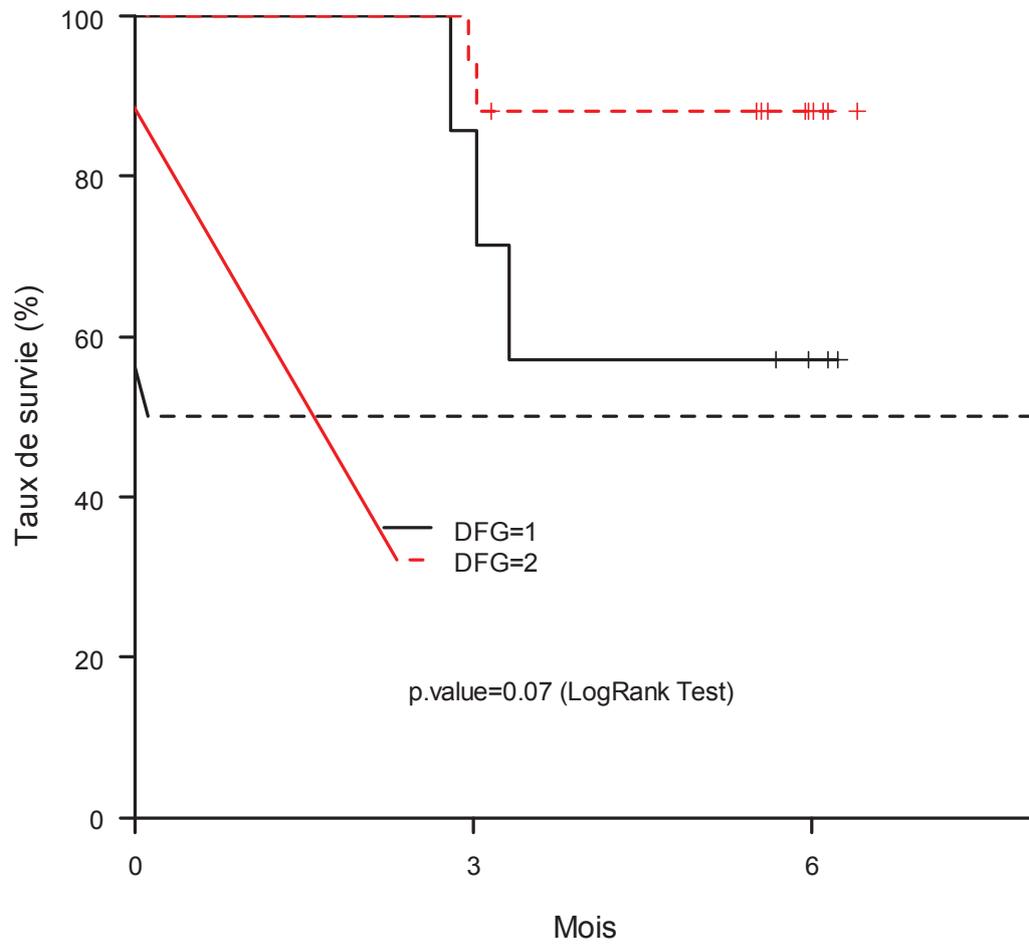


**Figure 2 : Courbe de survie globale**

Nous avons décidé d'analyser la survie globale en fonction du PS des patients (Figure 3), elle est de 100% à M6 pour les patients ayant un PS à 1 et 2 tandis que pour les patients dont le PS est de 3 ou 4, la survie globale est de 68,8% à 6 mois. La même analyse a été faite en fonction du DFG CKD-EPI (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à l'inclusion (Figure 4), pour les patients présentant un DFG entre 30 et 60 (groupe DFG 2 sur la courbe), la survie globale à 6 mois était de 88,2%, tandis que pour les patients présentant un DFG entre 15 et 30 (groupe DFG 1 sur la courbe), elle était de 57,1%.



**Figure 3 : Survie globale en fonction du PS**



**Figure 4 : Survie globale en fonction du DFG CKD-EPI**

**\*groupe DFG=1 patients dont le DFG est situé entre 15 et 30**

**\*groupe DFG=2 : patients dont le DFG est situé entre 30 et 60**

## **4 Discussion**

### **4.1 Limites et avantages de l'étude**

#### **4.1.1 Méthodologie**

Notre étude est une étude observationnelle descriptive par série de cas, elle est donc classée par la HAS comme une étude de faible puissance (21). Cependant, nous avons fait ce choix méthodologique car nous voulions évaluer l'impact d'une pratique courante -l'arrêt des IEC/ARAII en cas d'aggravation de la fonction rénale- chez une population particulière, les sujets âgés. De plus cette méthode permet une mise en œuvre facile, rapide et de faible coût (22).

#### **4.1.2 Description de la population**

Dans l'échantillon retenu pour notre étude, il y avait 14 femmes (soit 58,3%) et 10 hommes (soit 41,7%), cela correspond à la proportion d'hommes et de femmes âgés de plus de 65 ans en France selon l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) avec, au 1<sup>er</sup> janvier 2016, 57,3% de femmes et 42,7% d'hommes (23).

S'agissant d'une étude préliminaire, elle ne décrit qu'un échantillon restreint des patients de plus de 75 ans, avec un nombre peu élevé de patients inclus et de nombreux patients sortis d'étude ou décédés. Le nombre élevé de décès est imputable à la moyenne d'âge élevée de la population étudiée (90,2+/-5,6 ans) ainsi qu'à la présence de nombreuses comorbidités (jusqu'à 5 comorbidités par patient). Toutefois la présence de ces multiples pathologies les rend assez représentatifs de la population âgée (24). D'autre part, leur état général majoritairement altéré peut également expliquer le nombre de décès, on constate d'ailleurs une survie globale moins bonne dans le groupe des patients ayant un PS à 3 ou 4, plusieurs études ont d'ailleurs montré pour différentes pathologies qu'un mauvais PS était associé à une moins bonne survie (25), (26).

Par ailleurs, le fait que les patients ont été inclus au décours d'une hospitalisation témoigne à lui-seul de leur fragilité, d'autant qu'environ 67% d'entre eux ont été inclus en service de court séjour gériatrique au décours d'un épisode aigu. La fragilité de ces patients a d'ailleurs entraîné pour 4 d'entre eux des ré-hospitalisations, l'un de ces patients est par la suite sorti de l'étude mais pour les 3 autres cela n'a pas eu à priori d'impact sur l'évolution de leur fonction rénale.

Le suivi par le médecin généraliste était nécessaire au déroulement de l'étude, car nous souhaitions connaître le devenir de ces patients à la sortie de l'Hôpital après l'arrêt des IEC/ARAII, tant sur le plan clinique que biologique. Nous avons rencontré des difficultés dans le suivi des 24 patients inclus du fait que les médecins généralistes sont déjà très sollicités et leurs emplois du temps sont très chargés. De plus, plusieurs patients sont sortis de l'étude car ils n'effectuaient pas de suivi régulier chez leur médecin traitant, la contrainte de devoir être suivis tous les 3 mois était pour eux une limite à leur participation. Cette inobservance médicale peut peut-être s'expliquer par leur état général altéré (le PS des patients étudiés étant majoritairement de 3 ou 4), probablement liée à l'inclusion hospitalière des patients, qui limite par la suite leur accès aux examens médicaux et paramédicaux. Cependant, nous souhaitions réaliser une étude en situation réelle, c'est pourquoi nous avons choisi d'inclure les patients quel que soit leur état général. Il serait intéressant néanmoins de réaliser une étude similaire en incluant les patients en ville, lors du suivi par le médecin généraliste afin d'avoir une population en meilleur état général.

#### 4.1.3 Les causes de l'insuffisance rénale aigüe

Nous avons tenté lors de l'inclusion de nos patients d'éliminer les principales causes d'insuffisance rénale aigüe pouvant constituer un biais lors de l'analyse de l'effet de l'arrêt des IEC/ARAII sur la fonction rénale. L'insuffisance rénale

aigüe sur déshydratation a été éliminée d'emblée par les critères de non inclusion. Par ailleurs, nous avons éliminé la présence d'une sténose de l'artère rénale pour les patients chez qui l'écho-doppler a pu être réalisée, l'effet délétère des IEC/ARAII en cas de sténose bilatérale ou sur rein unique étant déjà clairement défini (11), (27). A noter que l'index de résistance intra-glomérulaire est augmenté pour 68,4% des patients, ce qui peut s'expliquer par les caractéristiques de la population, en effet l'index peut notamment être augmenté chez les patients âgés, lors d'une insuffisance rénale aigüe ou d'une néphropathie hypertensive (28). Parmi les autres causes possibles d'insuffisance rénale, sur les 4 patients présentant une infection urinaire symptomatique, aucun d'entre eux ne présentait de signe de pyélonéphrite (29), (30), et aucun des patients inclus n'étaient en état de sepsis (31) ce qui n'a donc pas interféré avec la fonction rénale. D'autre part, l'insuffisance rénale sur obstacle a été exclue par les médecins du service par la réalisation d'une échographie rénale lorsque cela était jugé nécessaire.

#### 4.1.4 Choix des données

Un autre point peut être considéré comme une limite de notre étude, il s'agit du choix de l'évaluation de la protéinurie par le dosage du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon tandis que les recommandations tendent à conseiller en priorité le rapport albuminurie/créatininurie (32). Cependant, il semblerait que ce dernier soit tout particulièrement recommandé chez les patients diabétiques afin de dépister toute microalbuminurie, chez les patients non diabétiques le rapport protéinurie/créatininurie est un bon moyen d'évaluation de la protéinurie avec, d'après un rapport de la HAS de 2011, un seuil de sensibilité à détecter une protéinurie supérieure à 500mg/24h d'au moins 85% (33). Nous avons toutefois décidé de confirmer par dosage l'absence de microalbuminurie chez le patient diabétique inclus.

En ce qui concerne les autres normes choisies, nous avons défini l'état d'insuffisance rénale aigüe par la classification de AKIN car celle-ci a montré une bonne sensibilité dans ce diagnostic (34).

L'objectif de l'étude était de montrer l'évolution de la fonction rénale après arrêt des traitements par IEC et ARAII, pour ce faire, nous avons décidé de calculer à partir de la créatininémie le DFG par la méthode de CKD-EPI et la clairance par la formule de COCKCROFT et GAULT. En effet, la HAS recommande l'utilisation de la formule CKD-EPI pour l'estimation du DFG, celle-ci étant la plus fiable, cependant la formule de COCKCROFT et GAULT reste la référence pour l'adaptation de la posologie des médicaments (35), (36). A noter que la formule CKD-EPI n'a pas encore été validée pour les patients de plus de 75 ans devant le faible nombre de patients chez qui elle a été étudiée. En effet, l'étude de Levey A.S. dont l'objectif était de développer une nouvelle équation pour l'estimation du DFG (CKD-EPI creatinine equation) a montré que la formule CKD-EPI était plus précise que la formule MDRD mais il est indiqué dans les limites de l'étude que parmi la population étudiée, il y avait peu de patients âgés dont le DFG avait été mesuré (37).

#### **4.2 Résultats comparés avec les données de la littérature**

Les résultats de notre étude montrent tout d'abord une amélioration de la fonction rénale à court terme suite à l'arrêt de l'IEC ou ARAII avec une augmentation du DFG par la formule de CKD-EPI de 31,5% entre M0 et M3. Ce résultat rejoint le fait que les IEC/ARAII sont souvent incriminés dans les insuffisances rénales aigües dont le mécanisme est multifactoriel (4). Lors du suivi des patients déjà sous IEC/ARAII, il n'y a pas de recommandations claires quant à la conduite à tenir en cas d'aggravation secondaire de la fonction rénale. Elles incitent simplement de manière préventive à la prudence lors de la prescription de ces traitements en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché

(AMM) et les précautions d'emploi, et en étant attentif à l'état d'hydratation et à l'association à d'autres traitements néphrotoxiques (27), (32), (38), (39). A l'initiation du traitement, le cadre est bien posé par les recommandations, ils doivent être introduits à faible dose, augmentés progressivement tout en surveillant la pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie ; ils doivent être stoppés provisoirement en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30% par rapport au taux de base et être réintroduits progressivement après avoir éliminé une sténose de l'artère rénale (1), (32).

Mais ce que l'on remarque également dans nos résultats, c'est qu'il y a également une amélioration de la fonction rénale à M6 par rapport à M0, sans dégradation secondaire malgré l'absence de reprise des traitements par IEC/ARAII avec une augmentation du DFG par la formule de CKD-EPI de 28,1% entre M0 et M6 sans différence significative entre M3 et M6.

Par ailleurs, il n'y pas d'augmentation statistiquement significative de la protéinurie à 3 mois et à 6 mois de l'arrêt des traitements sachant que l'effet hémodynamique des IEC/ARAII sur la protéinurie est totalement réversible en 4 semaines (40). A noter que les IEC et ARAII sont recommandés lors d'une néphropathie chronique avec protéinurie supérieure à 0,5 g/j (11). Parmi les 24 patients inclus dans l'étude, 5 patients présentaient un rapport protéinurie/créatininurie > 0,5 g/g mais devant l'aggravation aiguë de la fonction rénale, le traitement par IEC/ARAII a tout de même été stoppé. Parmi ces 5 patients, 2 seulement ont été suivi à 3 mois, on observe une amélioration de la protéinurie pour l'un d'entre eux qui passe de 1,4g/g à 0,9g/g tandis que pour l'autre celle-ci augmente de 0,8g/g à 1,1g/g.

Les études ayant montré l'effet néphroprotecteur des IEC/ARAII ont pour la plupart eu lieu sur plusieurs années et ont donc montré que cet effet apparaissait sur le long terme. Par exemple, l'essai clinique randomisé Placebo-Ramipril du groupe GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) (9) suivi de l'étude REIN (41) ont montré une augmentation du DFG lorsque les patients

poursuivaient un traitement par RAMIPRIL pendant au moins 5 ans. L'étude de Maschio G. sur l'effet du BENAZEPRIL sur la progression de l'insuffisance rénale chronique a quant à elle été réalisée sur 3 ans (42). Or, chez les sujets âgés polypathologiques dont l'espérance de vie est plus courte, on peut se poser la question de la balance bénéfice/risque des traitements par IEC/ARAII qui induisent des événements indésirables tels que l'hyperkaliémie ou l'insuffisance rénale aiguë entraînant des hospitalisations, ce qui limite le bénéfice lié à la néphroprotection du traitement, d'autant plus en l'absence de protéinurie.

Nous savons par ailleurs que chez les sujets âgés on retrouve une hypoperfusion rénale physiologique liée au vieillissement (4), (18). Cette hypoperfusion peut être aggravée par des épisodes d'hypotension qui sont fréquemment retrouvés chez le sujet âgés, qu'ils soient d'origine iatrogène ou liés à une dysautonomie ou à une déshydratation (43), (44). Les IEC/ARAII pourraient être délétères dans ces cas-là du fait du blocage de l'angiotensine II dont le rôle est de maintenir la filtration glomérulaire quand la perfusion rénale est sévèrement atteinte (4), (27), (45), (46).

On observe d'autre part dans nos résultats que la survie globale est moins bonne dans le groupe de patients ayant un DFG entre 15 et 30 comparés à ceux ayant un DFG entre 30 et 60. Plusieurs études ont d'ailleurs étudié le DFG comme facteur de mortalité (47). En particulier, l'étude de Rifkin D.E. a montré qu'un déclin rapide du DFG était associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires (RR=1,70, IC [1,40 ; 2,06]) et de la mortalité toutes causes confondues (RR=1,73, IC [1,54 ; 1,94]) chez les personnes âgées de 65 ans et plus, indépendamment du DFG de base et d'autres variables démographiques (48).

La population âgée n'est pas la seule catégorie de patients pour laquelle une étude d'impact de l'arrêt des IEC/ARAII sur la fonction rénale a été réalisée. En effet, la question de la néphroprotection des traitements par IEC/ARAII s'est posée également chez les insuffisants rénaux aux stades très avancés, c'est le cas

de l'étude de Ahmed A.K. dont le but était de montrer que l'arrêt des IEC/ARA2 pouvait améliorer la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux sévères (stade 4-5). L'étude, qui n'était pas un essai clinique randomisé, a observé une augmentation de plus de 25% du DFG chez 61,5% des patients 12 mois après l'arrêt des IEC/ARAII, 36,5% des patients quant à eux ont eu une augmentation de plus de 50% de leur DFG 12 mois après l'arrêt des traitements (16).

Par contre, lors de l'évaluation de la balance bénéfique/risque, l'effet bénéfique des IEC/ARAII dans l'insuffisance cardiaque systolique, y compris chez le sujet âgé, n'est pas remis en question. En effet, l'étude de Sargento L. avait pour objectif d'évaluer la survie à long terme des patients de plus de 70 ans présentant une insuffisance cardiaque systolique sous traitement optimal par IEC/ARAII. Les patients étudiés présentaient une insuffisance cardiaque systolique avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (FEVG). Cette étude a montré une amélioration significative de la survie pour la population globale sous IEC/ARAII par rapport à la survie sans traitement, les mêmes résultats sont retrouvés chez les octogénaires (49). Ce qui va dans le sens des recommandations de la HAS qui sont de prescrire un IEC ou ARAII en cas d'insuffisance cardiaque avec FEVG<40% (50).

### **4.3 Implications et perspectives**

Notre étude a porté sur des patients dont la moyenne d'âge était élevée (90+/-5,6 ans) et présentant de nombreuses comorbidités or c'est une population peu représentée dans les études (51), (52).

Au cours de notre étude, nous avons pu observer une amélioration de la fonction rénale après arrêt du traitement par IEC/ARAII chez les patients de plus de 75ans inclus. Ainsi, de la même façon qu'a été étudié l'effet cardioprotecteur chez le sujet âgé des IEC et ARAII, il semblerait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle pour évaluer l'effet néphroprotecteur de ces

traitements dans cette catégorie de la population.

De plus, des recommandations plus précises sur la conduite à tenir en cas d'aggravation de la fonction rénale chez les patients étant déjà sous IEC et ARAII seraient nécessaires. En pratique, l'arrêt de ces traitements est très fréquent, que ce soit en ville ou en hospitalisation, sans avoir de recommandations claires sur la possibilité de reprise des traitements ou non, tout particulièrement chez les sujets âgés dont la fonction rénale est physiologiquement altérée.

D'autre part, nous avons pu observer que malgré l'importance pour des patients âgés sous IEC ou ARAII d'un suivi rapproché, clinique et biologique notamment de la fonction rénale et de la kaliémie, il est très difficile à mettre en place en pratique ; du fait notamment des contraintes que cela représente pour des patients dont l'état général est altéré. La prescription de ces traitements doit donc être faite avec grande prudence dans cette catégorie de la population. D'autant plus que malgré les recommandations de la HAS sur les traitements antihypertenseurs, nous indiquant de prescrire en première intention chez les sujets âgés les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques (53), les IEC/ARAII sont très largement prescrits chez les sujets âgés. L'étude de Narayan S.W sur l'utilisation des antihypertenseurs chez les octogénaires, nonagénaires et centenaires notamment a retrouvé qu'en 2014, la classe thérapeutique la plus utilisée dans la population étudiée était les IEC (54).

## **5 Conclusion**

En France, l'espérance de vie ne cesse d'augmenter. Selon l'INSEE, en 2050, les plus de 65 ans et les plus de 75 représenteront respectivement 30% et 16% de la population française, laissant présager de la nécessité de nouvelles recommandations pour les personnes âgées. En effet, il n'y a que peu d'études concernant cette tranche d'âge.

Même si l'échantillon est faible, nous avons observé dans notre étude une amélioration de la fonction rénale après arrêt du traitement par IEC/ARAII chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale aiguë organique ou une aggravation d'une insuffisance rénale chronique, à 3 mois et à 6 mois. Par ailleurs, nous n'avons pas constaté d'aggravation de la protéinurie à l'arrêt de ces traitements. De plus, même s'il n'y pas eu d'évolution significative de la kaliémie au cours du suivi, nous avons tout de même pu constater une diminution du nombre de patients présentant une hyperkaliémie.

En ce qui concerne cette classe thérapeutique, la problématique est donc celle d'une prescription adaptée à l'âge du patient et à ses comorbidités. La balance bénéfice/risque est difficile à appréhender de manière éclairée en l'absence d'étude chez la population âgée voir très âgée. C'est notamment la question du réel bénéfice des IEC/ARAII sur l'insuffisance rénale des patients très âgés qui mérite d'être élucidée.

Devant ces résultats et du fait des particularités physiologiques de la fonction rénale du sujet âgé, il serait intéressant de réaliser une étude prospective multicentrique, sur cette population particulière de sujets âgés polypathologiques afin d'établir des recommandations adaptées au grand âge.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Classification AKIN

**Stade 1 : Elévation de la créatininémie  $\geq 26,2 \mu\text{mol/L}$  ou  $\geq 1,5$ xcréatininémie de base**

**Stade 2 : Elévation de la créatininémie  $\geq 2$ xcréatininémie de base**

**Stade 3 : Elévation de la créatininémie  $\geq 3$ xcréatininémie de base ou créatininémie  $\geq 354 \mu\text{mol/L}$  avec une élévation de plus de  $44 \mu\text{mol/L}$  ou épuration extra-rénale**

### Annexe 2 : Performance Status

<b>Activité</b>	<b>Score</b>
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	<b>0</b>
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	<b>1</b>
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	<b>2</b>
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	<b>3</b>
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	<b>4</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AKIN : Acute Kidney Injury Network

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARAI : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

CNIL : Commission Nationale des Informations et Liberté

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ICA : Inhibiteur Calcique

PS : Performance Status

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Haute Autorité de Santé - Maladie rénale chronique de l'adulte - Parcours de soins, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506285/fr/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-parcours-de-soins](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506285/fr/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-parcours-de-soins)
2. Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger É. Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection. *Presse Médicale*. nov 2009;38(11):1667-79.
3. Dossier d'information sur l'insuffisance rénale, disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/insuffisance-renale>
4. Commereuc M, Rondeau E, Ridet C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Presse Médicale*. avr 2014;43(4):341-7.
5. Akposso K, Hertig A, Couprie R, Flahaut A, Alberti C, Karras GA, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med*. avr 2000;26(4):400-6.
6. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 1 janv 2008;148(1):30-48.
7. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 10 déc 2005;366(9502):2026-33.
8. Björck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J Clin Res Ed*. 23 août 1986;293(6545):471-4.
9. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet Lond Engl*. 28 juin 1997;349(9069):1857-63.
10. Lee Y-J, Cho S, Kim SR, Jang HR, Lee JE, Huh W, et al. Effect of losartan on proteinuria and urinary angiotensinogen excretion in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. oct 2011;87(1032):664-9.
11. Recommandations pour la pratique clinique - Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC\\_2006\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf)

12. Tylicki L, Jakubowska A, Lizakowski S, Świetlik D, Rutkowski B. Management of renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease under specialist care. Retrospective cross-sectional study. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. mars 2015;16(1):145-52.
13. Yamamoto M, Fukui M, Shou I, Wang LN, Sekizuka K, Suzuki S, et al. Effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonist (AIIIRA) on renal function and glomerular injury in subtotal nephrectomized rats. *J Clin Lab Anal*. 1997;11(1):53-62.
14. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. sept 2006;1(5):1054-65.
15. van der Meer IM, Cravedi P, Remuzzi G. The role of renin angiotensin system inhibition in kidney repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 4 mai 2010;3:7.
16. Ahmed AK, Kamath NS, Kossi ME, Nahas AME. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 12 janv 2010;25(12):3977-82.
17. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. déc 2005;(99):S57-65.
18. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. [Effects of aging on kidney function and implications for medical practice]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 8 juill 2000;29(24):1373-8.
19. Laville M, Rognant N. Le vieillissement rénal, disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/01/tap-pages-de-673-a-688.pdf>
20. Stoermann-Chopard C. Fonction rénale et vieillissement du rein. *Médecine Hygiène*. 2000;58(2289):423-5.
21. Etat des lieux - Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
22. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*. 30 mai 2006;25(10):1768-97.
23. Insee - Population - Bilan démographique 2015 - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2016, France métropolitaine, disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&reg\\_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age2.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&reg_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2.htm)
24. Note méthodologique - Polypathologie de la personne âgée, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polypathologie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf)

25. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2010;5(5):620-30.
26. Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, Odashima K, Kurashima K, Morita S, et al. Risk factors for the severity and mortality of pneumococcal pneumonia: Importance of premorbid patients' performance status. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. oct 2016;22(10):685-91.
27. Bobrie G, Chedid A, Rossignol P, Plouin P.F. Adaptation du traitement par IEC et ARAII chez l'insuffisant cardiaque en fonction de la créatininémie et de la kaliémie, disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/01/042.pdf>
28. Netgen. Nouvelles techniques radiologiques pour les patients insuffisants rénaux. *Revue Médicale Suisse*, disponible sur: <http://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-284/Nouvelles-techniques-radiologiques-pour-les-patients-insuffisants-renaux>
29. Jones SR. Acute renal failure in adults with uncomplicated acute pyelonephritis: case reports and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. janv 1992;14(1):243-6.
30. Sautenet B, Barbet C, Büchler M, Bruyère F. Infections urinaires et antibiothérapie chez l'insuffisant rénal. *Prog En Urol - FMC*. sept 2010;20(3):F85-9.
31. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2007;2(3):431-9.
32. Guide du parcours de soins - Maladie Rénale Chronique de l'adulte, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf)
33. Texte court du rapport d'évaluation technologique - Evaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/texte\\_court\\_dfg\\_creatininemie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/texte_court_dfg_creatininemie.pdf)
34. Chang C-H, Lin C-Y, Tian Y-C, Jenq C-C, Chang M-Y, Chen Y-C, et al. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock Augusta Ga*. mars 2010;33(3):247-52.
35. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique : Estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI, doser la créatininémie par la méthode enzymatique, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_but.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf)
36. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juin 2010;5(6):1003-9.

37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 5 mai 2009;150(9):604-12.
38. Moing ÉL. Prévention de l'insuffisance rénale aiguë par l'optimisation de la prise des médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine et aldostérone et des diurétiques. 18 janv 2016;75.
39. Agbonon É. Analyse de la prévisibilité de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients sous bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone et / ou diurétiques : quelle place pour le médecin traitant ? 8 janv 2015;75.
40. Esnault VLM, Ekhlas A, Delcroix C, Moutel M-G, Nguyen J-M. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol JASN.* févr 2005;16(2):474-81.
41. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study). *The Lancet.* sept 1997;350(9079):736-7.
42. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 11 avr 1996;334(15):939-45.
43. Morel N, Hausfater P, Bendahou M, Delerme S, Ray P, Castro S, et al. Fréquence et prise en charge de l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé aux urgences. *J Eur Urgences.* mars 2008;21:A148.
44. Burns J. Patient safety and hydration in the care of older people. *Nurs Older People.* mai 2016;28(4):21-4.
45. Díaz-Domínguez ME, Fernández-Lucas M, Gomis-Couto A, Ruiz-Roso G, Teruel JL, Quereda C. Effects of suspending ACE inhibitors and ARBs in advanced chronic kidney disease. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol.* 14 mai 2012;32(3):400-1.
46. Woodhouse K, Farrow PR, Wilkinson R. Reversible renal failure during treatment with captopril. *Br Med J.* 3 nov 1979;2(6198):1146-7.
47. Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR Decline and Mortality Risk among Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* août 2011;6(8):1879-86.
48. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid Kidney Function Decline and Mortality Risk in Older Adults. *Arch Intern Med.* 10 nov 2008;168(20):2212-8.
49. Sargento L, Simões AV, Longo S, Lousada N, Dos Reis RP. Treatment with Optimal Dose Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Has a Positive Effect on Long-Term Survival in Older Individuals (Aged >70 Years) and

Octogenarians with Systolic Heart Failure. *Drugs Aging*. 27 août 2016;

50. Points critiques du parcours de soins - Insuffisance Cardiaque, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/points\\_critiques\\_ic\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/points_critiques_ic_web.pdf)

51. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet Lond Engl*. 20 nov 1999;354(9192):1751-6.

52. Tinetti ME, Han L, McAvay GJ, Lee DSH, Peduzzi P, Dodson JA, et al. Anti-Hypertensive Medications and Cardiovascular Events in Older Adults with Multiple Chronic Conditions. *PLoS ONE [Internet]*. 10 mars 2014 [cité 3 oct 2016];9(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948696/>

53. Synthèse des recommandations professionnelles - Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta\\_patient\\_adulte\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf)

54. Narayan SW, Nishtala PS. Antihypertensive medicines utilization: A decade-long nationwide study of octogenarians, nonagenarians and centenarians. *Geriatr Gerontol Int*. 18 juill 2016;

.

## **RESUME**

**Contexte :** La prévalence de l'insuffisance rénale chronique en France est estimée à 10%, et elle augmente avec l'âge. Les IEC/ARAII tiennent une place centrale dans sa prise en charge. Cependant, aucune étude spécifique sur la néphroprotection des IEC/ARAII n'a été réalisée chez les patients âgés. Or, la fonction rénale du sujet âgé a des particularités physiologiques qui majorent le risque d'insuffisance rénale aiguë. Les traitements par IEC/ARAII sont le plus souvent stoppés en cas d'aggravation de la fonction rénale chez le sujet âgé sans qu'il n'y ait de recommandations précises à ce sujet.

**Objectif :** Evaluer l'évolution de la fonction rénale après arrêt des IEC/ARAII chez les patients de plus de 75 ans présentant une aggravation aiguë de leur insuffisance rénale.

**Méthode :** Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive par série de cas, uni-centrique, dans laquelle ont été inclus les patients de plus de 75 ans ayant présenté lors d'une hospitalisation une aggravation de leur fonction rénale d'origine organique répondant au stade I de la classification de AKIN, ayant motivé un arrêt du traitement par IEC/ARAII. Nous avons suivis sur 6 mois l'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie, de la kaliémie et de la pression artérielle, par l'intermédiaire du médecin généraliste.

**Résultats :** 27 patients ont été inclus, 18 ont été suivis à 3 mois et 13 à 6 mois. On observe une augmentation significative du DFG (CKD-EPI) de 31,5% entre M0 et M3 et de 28,1% entre M0 et M6. Soit une amélioration de plus de 5% du DFG pour 78% des patients à M3 et pour 77% des patients à M6 sans modification significative de la protéinurie, de la kaliémie ou de la pression artérielle.

**Conclusion :** Dans notre étude, on observe une amélioration de la fonction rénale après arrêt des IEC/ARAII, il serait donc intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle afin de mettre en place des recommandations adaptées aux sujets âgés qui nous permettront de mieux appréhender la balance bénéfique/risque de ces traitements.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE.*

*Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*