

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
le 10 Juillet 2020 à Poitiers

par **Jérémy NICOLLE**
né le 15 août 1988

Variation de la fonction rénale chez les sujets âgés hospitalisés
dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président :

- Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Membres :

- Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER
- Monsieur le Docteur Pascal AUDIER

Directrice de thèse :

- Madame le Docteur Evelyne LIUU

REMERCIEMENTS

A Madame et Messieurs les membres du jury,

Monsieur le Professeur Marc PACCALIN, chef de service du Pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers, doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers, je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse.

Madame le Docteur Evelyne LIUU, onco-gériatre dans le Pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers, un grand merci pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour ton soutien, tes conseils et ton accompagnement tout au long de la rédaction de ce travail.

Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER, Professeur de Médecine et Thérapeutique au CHU de Poitiers et Monsieur le Docteur Pascal AUDIER, maître de conférence associé de médecine générale, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse de Médecine.

A toutes les équipes médicales et paramédicales,

Toutes les personnes que j'ai pu rencontrer durant mon internat et qui m'ont tant apporté, que cela soit dans le cadre de ma formation ou sur le plan personnel.

Un grand merci à mes Maitres de stage de Médecine Générale : Dr Catherine DULARD, en qui j'ai beaucoup de reconnaissance et une grande estime. Dr Patrick BOSSUET, Dr Fanny BINET, Dr Régis AUDIER et Pr Philippe BINDER, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris.

A mes co-internes avec qui j'ai passé mes différents stages, Yasmine, Florian, Quentin, Olivier, Thomas, Julien, Marie, Mélanie, Lisa.

Un remerciement particulier à Roxanne et Pauline qui sont devenues bien plus que des co-internes, merci pour votre soutien, votre gentillesse et votre amitié. Vous êtes toutes les deux des exemples du médecin que je souhaiterais devenir.

Aux infirmiers(ières), aides-soignants(tes), ASH et assistantes sociales qui m'ont souvent été d'une très grande aide au cours de mes différents stages et avec qui j'ai aimé passer du temps, Frances, Agathe, Maxime, Gaele, Natasha, Marie, Florian, Axelle, Sylvain, Marie-Laure, Aude, Vanessa.

Un remerciement particulier à Claire, la meilleure assistante sociale de Royan.

Aux externes de gériatrie avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui ont beaucoup contribué à la bonne ambiance de ce stage. Je leurs souhaite une belle réussite personnelle et professionnelle. Un remerciement particulier à Alarick pour son amitié.

A mon entourage, proche et moins proche,

Aux bénévoles de la Protection Civile 86 pour leur dévouement.

A Olivier et Elodie à qui je souhaite le meilleur pour leurs études de médecine.

A mes secrétaires préférées, Maryse, Michelle, Karine, Céline pour leur gentillesse.

A Clara pour les voyages que l'on a partagés, et ceux à venir.

A Julien qui me supporte depuis le début de l'internat, et à Ségolène, merci pour votre soutien au moment où j'en ai eu le plus besoin.

Un grand merci à Julie pour son amitié et son soutien quotidien, ainsi qu'à mon petit Lexou.

A mes amis d'externat, Pascal, Stéphanie, Nadège, Olivia, Rockry pour avoir partagé un bon nombre d'année d'étude de médecine ensemble et pour les bons souvenirs que je garde précieusement.

A mes amis d'enfance Pierre-Etienne, Jérémy, Mathieu, Clément, Sylvain, Sébastien, Sarah.

A mes parents, pour ce qu'ils m'ont permis de réaliser.

SOMMAIRE

<u>GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS</u>	5
<u>INTRODUCTION</u>	7
<u>MATÉRIELS ET MÉTHODES</u>	10
I. SCHÉMA DE L'ÉTUDE	10
II. RECUEIL DE DONNÉES	10
1) SÉLECTION DES PATIENTS	10
a. Critères d'inclusion.....	10
b. Critères de non-inclusion.....	10
2) VARIABLES ÉTUDIÉES	11
a. Les variables qualitatives.....	11
b. Les variables quantitatives.....	12
III. ANALYSES STATISTIQUES	13
<u>RÉSULTATS</u>	15
I. POPULATION ÉTUDIÉE	15
1) DIAGRAMME DE FLUX	15
2) CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	16
II. OBJECTIF PRINCIPAL	19
1) ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE	19
2) FACTEURS ASSOCIÉS À LA VARIATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ..	20
a. Analyse univariée.....	20
b. Analyse multivariée.....	23
III. OBJECTIF SECONDAIRE	24
1) COURBE DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER	24
2) FACTEURS ASSOCIÉS À LA MORTALITÉ	25
a. Analyse univariée.....	25
b. Analyse multivariée.....	26

<u>DISCUSSION</u>	31
I. MÉTHODE DE L'ÉTUDE	33
1) POPULATION ÉTUDIÉE	33
2) CHOIX DE LA MÉTHODE DE MESURE DE LA FONCTION RÉNALE	34
II. CRITÈRES DE JUGEMENT	35
A. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	35
1) ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE	35
2) FACTEURS ASSOCIÉS À LA VARIATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ..	37
a. Facteurs de risque identifiés dans notre étude.....	37
1. Age.....	37
2. Événements cardio-vasculaires (MACE).....	38
3. Insuffisance rénale aiguë.....	39
4. Score GIR (groupes iso-ressources).....	40
5. Total du score de Charlson.....	40
b. Autres facteurs de risque identifiés dans la littérature.....	41
B. CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE	44
1) RELATION ENTRE DELTA DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET MORTALITÉ	44
2) FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS À LA MORTALITÉ	46
a. Facteurs de risque identifiés dans notre étude.....	46
1. Événements cardio-vasculaires (MACE)	46
2. Maladie rhumatologique.....	47
3. Total du score de Charlson.....	49
4. Variation et Delta de l'albuminémie.....	49
b. Autres facteurs de risque identifiés dans la littérature.....	51
III. LIMITES DE L'ÉTUDE	52
IV. PERSPECTIVES	54
<u>CONCLUSION</u>	57
<u>ANNEXES</u>	59
<u>RÉSUMÉ / ABSTRACT</u>	63
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	65
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	77

GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS

- ADL : Activities of Daily Living (traduction : Activités de la Vie Quotidienne)
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BIS : Berlin Initiative Study (traduction : Étude Initiative Berlin)
- CAPA : Caucasian and Asian Pediatric and Adult subjects (traduction : Les sujets pédiatriques et adultes, caucasiens et asiatiques)
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration (traduction : Maladie Rénale Chronique – Collaboration Epidémiologie)
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- dl : Décilitre
- DMS : Durée Moyenne de Séjour
- EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
- g : Gramme
- GDS : Geriatric Depression Scale
- GIR : Groupe Iso-Ressource
- HAS : Haute autorité de santé
- Hb : Hémoglobine
- HDL : High Density Lipoprotein
- HTA : Hypertension Artérielle
- IADL : Instrumental Activities of Daily Living (traduction : Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne)
- IC : Insuffisance Cardiaque
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

- IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes (traduction : Améliorer les Résultats Généraux sur la Maladie Rénale)
- KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (traduction : Initiative Qualité des Résultats sur la Maladie Rénale)
- l : Litre
- LED : Lupus Erythémateux Disséminé
- m² : Mètre carré
- MACE : Major Adverse Cardiovascular Events
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease (traduction : Modification du Régime Alimentaire dans la Maladie Rénale)
- min : Minute
- ml : Millilitre
- MMSE : Mini-Mental Statut Examination
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
- USLD : Unité de Soins de Longue Durée
- VGM : Volume Globulaire Moyen
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- vs : Versus

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial qui s'explique en partie par une augmentation de l'espérance de vie et par une baisse du taux de fécondité (1).

Actuellement 125 millions de personnes sont âgées d'au moins 80 ans dans le monde et ce nombre devrait passer à 434 millions d'ici à 2050 (2).

Selon les projections démographiques établies par Eurostat la part de la population européenne âgée d'au moins 80 ans devrait passer de 5,6% en 2018 à 14,6% en 2100 (3).

La France quant à elle comptait un peu plus de 67 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2018, dont 19,6% âgés d'au moins 65 ans, soit une augmentation de 1% par rapport à 2016. Cette progression devrait fortement s'intensifier dans les années à venir à tel point qu'un habitant sur quatre sera âgé d'au moins 65 ans en 2040 (4).

La notion de vieillesse est différente d'une personne à l'autre. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a ainsi défini une « personne âgée » comme une personne ayant 65 ans ou plus (2), mais l'âge de 75 ans reste considéré comme le plus pertinent en France (5).

Le vieillissement est considéré comme l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme (5). Il comprend les effets combinés de facteurs génétiques et environnementaux, auxquels viennent ensuite sur le principe du modèle 1+2+3 de Bouchon se surajouter les effets des maladies chroniques (le 2) ou des facteurs aigus de décompensation (le 3) (5).

L'accélération du vieillissement de la population soulève de nombreuses problématiques de santé publique et notamment la problématique du « vieillissement en bonne santé » défini par l'OMS comme étant le processus de développement et de maintien des capacités fonctionnelles qui permettent aux personnes âgées de jouir d'un état de bien être (1).

Afin d'y parvenir, une meilleure connaissance et la prévention des maladies chroniques semble indispensable pour en assurer une détection et un contrôle précoces.

La maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration

glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m² (6) et présente une classification en 6 stades (Annexe 1). Le nombre de personnes ayant une maladie rénale chronique en France était estimé à près de 3 millions en 2012 (6).

Dans une étude menée à travers 188 pays, il apparaît qu'en 2013 l'insuffisance rénale chronique (IRC) tous stades confondus serait associée à 4% des décès dans le monde, soit 2,2 millions de morts. Plus de la moitié serait de cause cardiovasculaire et près d'un million de décès seraient en lien avec une IRC de stade terminal (7).

Jusqu'à présent aucune étude ne s'est intéressée à quantifier la variation de la fonction rénale chez le sujet âgé hospitalisé à plusieurs reprises.

En ce qui concerne notre étude nous nous sommes fixés comme objectif principal d'analyser l'évolution de la fonction rénale entre deux hospitalisations, dans une population gériatrique, et de déterminer les facteurs associés à la variation du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'objectif secondaire était d'étudier le retentissement potentiel sur la mortalité et de déterminer les facteurs associés à cette mortalité.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. SCHÉMA DE L'ÉTUDE :

L'étude que nous avons menée est une étude analytique observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers sur une période de deux ans.

II. RECUEIL DE DONNÉES :

1) SÉLECTION DES PATIENTS

a. Critères d'inclusion

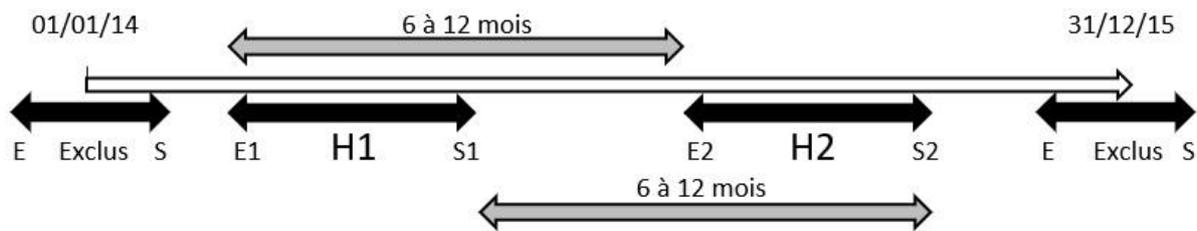
Notre étude s'est intéressée à l'ensemble des patients de 75 ans et plus, hospitalisés à au moins deux reprises, dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015, avec un intervalle entre les deux hospitalisations compris entre 6 et 12 mois.

La sélection a été réalisée à l'aide des dossiers informatisés.

b. Critères de non-inclusion

N'ont pas été pris en compte pour cette étude les patients ayant une date d'entrée de première hospitalisation antérieure au 1^{er} Janvier 2014 et/ou une date de sortie de seconde hospitalisation postérieure au 31 décembre 2015, ainsi que ceux ayant un délai entre les sorties d'hospitalisations inférieur à 6 mois ou supérieur à 12 mois.

Ont également été exclus les patients âgés de moins de 75 ans lors de leur première hospitalisation et ceux ayant un dossier médical incomplet (absence de courrier d'hospitalisation, manque de données indispensables à l'étude comme la valeur de créatininémie au cours des deux hospitalisations ou leurs dates d'entrée et de sortie).



*E1 : Date d'entrée première hospitalisation ; H1 : Première Hospitalisation ; S1 : Date de sortie première hospitalisation
 E2 : Date d'entrée seconde hospitalisation ; H2 : Seconde Hospitalisation ; S2 : Date de sortie seconde hospitalisation
 E : Date d'entrée d'hospitalisation ; S : Date de sortie d'hospitalisation*

Figure 1. Intervalle d'inclusion

2) VARIABLES ÉTUDIÉES

Plusieurs variables d'intérêts ont été retenues en fonction des données de la littérature et recueillies dans les dossiers informatisés des patients via le logiciel hospitalier « Télémaque ».

a. Les variables qualitatives

- Le sexe.
- La présence d'une insuffisance rénale aiguë au cours de l'hospitalisation. Nous nous sommes pour cela appuyés sur les recommandations du KDIGO 2012 (8) qui préconise de se référer à la valeur de la créatininémie de base (Annexe 2). Cette valeur n'étant pas disponible dans les dossiers lors du recueil de données rétrospectif, nous avons considéré la dernière valeur de créatininémie de chaque patient avant leur sortie d'hospitalisation.
- Les comorbidités comme la mention dans le dossier médical d'un diabète et son traitement (règles hygiéno-diététiques seules ou en association à un traitement antidiabétique oral et/ou une insulinothérapie), la présence de pathologies cardio-vasculaires tels qu'une coronaropathie stentée, un embol artériel, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).
- La survenue d'événements cardio-vasculaires entre les deux hospitalisations, qui a été défini par la présence d'un MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) incluant les

syndromes coronariens aigus, les AVC, les ischémies aiguës périphériques et les hospitalisations pour décompensation cardiaque.

- Le mode de sortie d'hospitalisation, pouvant être un retour à domicile, un transfert en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), en foyer logement, en unité de soins de longue durée (USLD) ou un décès.
- Les items qui composent le score de comorbidité de Charlson mis à jour (Annexe 3) (9,10).
- La présence de certains traitements pouvant avoir une influence sur la fonction rénale, tels que les néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens), les diurétiques (diurétique de l'anse, thiazidique, indapamide, cicléstanine, antialdostérone, amiloride) et les médicaments interagissant avec le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

b. Les variables quantitatives

- Les dates de naissance et de décès le cas échéant.
- L'âge lors de la première hospitalisation, exprimé en années.
- Le suivi moyen exprimé en jours, correspondant à la durée séparant la date de sortie de la seconde hospitalisation et la date de décès, ou la date de dernières nouvelles (DDN), avec une date de point définie de façon arbitraire au 31/08/2017.
- Le DFG exprimé selon la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration), en ml/min/1,73m² (6).
- La durée moyenne de séjour (DMS) exprimée en jours, correspondant au nombre de jours d'hospitalisation, pour chacun des deux séjours.
- Les variables biologiques : l'hémoglobémie (en g/dl) et l'albuminémie (en g/l). Nous avons considéré les dernières valeurs connues pour chaque patient avant la sortie d'hospitalisation de façon à refléter l'état de base.
- Le groupe iso-ressource (GIR) déterminé selon la grille d'autonomie gériatrique, groupes iso-ressources (AGGIR).
- Le poids exprimé en kilogrammes.
- La valeur du score de comorbidité de Charlson modifié (Annexe 3) (9,10).
- Le nombre de traitement total, en considérant chaque principe actif, à l'exclusion des traitements prescrits en si besoin.

Nous nous sommes également intéressés aux variations de certaines de ces valeurs entre les deux hospitalisations, notamment le DFG selon CKD-EPI, l'hémoglobinémie, le GIR, le poids et l'albuminémie. Enfin nous avons considéré ces mêmes variations en les pondérant par la durée séparant les deux hospitalisations, nous permettant d'obtenir une valeur sur une année appelée « delta ». Ces variations (différence des valeurs) et deltas (différence des valeurs rapportée sur le temps) sont ainsi exprimés en valeur absolue ou en pourcentage.

III. ANALYSES STATISTIQUES

Les différentes variables d'intérêt étudiées ont été recueillies via le logiciel Microsoft EXCEL (Version 2016). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATVIEW (SAS institute, version 5.0).

Les variables qualitatives (nominales) ont été exprimées en effectifs et en pourcentage. L'étude statistique de ces données a été réalisée par le test du Chi-2 en analyse univariée.

Les variables quantitatives (continues) ont été exprimées en moyennes et écart-types.

L'étude statistique de ces données a été réalisée par le test de l'ANOVA en analyse univariée. Enfin une analyse multivariée en régression logistique a été réalisée avec l'ensemble des variables statistiquement significatives.

L'analyse de survie a été réalisée grâce au test du Logrank et à la réalisation de courbes de survie de Kaplan-Meier, de façon à apprécier la distribution de la survie. La variation du DFG n'observant pas une distribution normale, il a été nécessaire au préalable de diviser notre population d'étude en quatre groupes de sévérité, d'effectifs égaux, répartis selon l'évolution de la fonction rénale en CKD-EPI, sur la base des interquartiles. Cette donnée a ainsi été considérée comme une variable catégorielle.

L'analyse de survie a également été réalisée à l'aide du modèle à risque proportionnel de Cox en analyse univariée puis multivariée.

Pour l'ensemble de nos analyses statistiques le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% et le seuil de significativité p a été fixé à 0,05. Une valeur inférieure à ce pourcentage permettait de retenir une association significative entre deux valeurs.

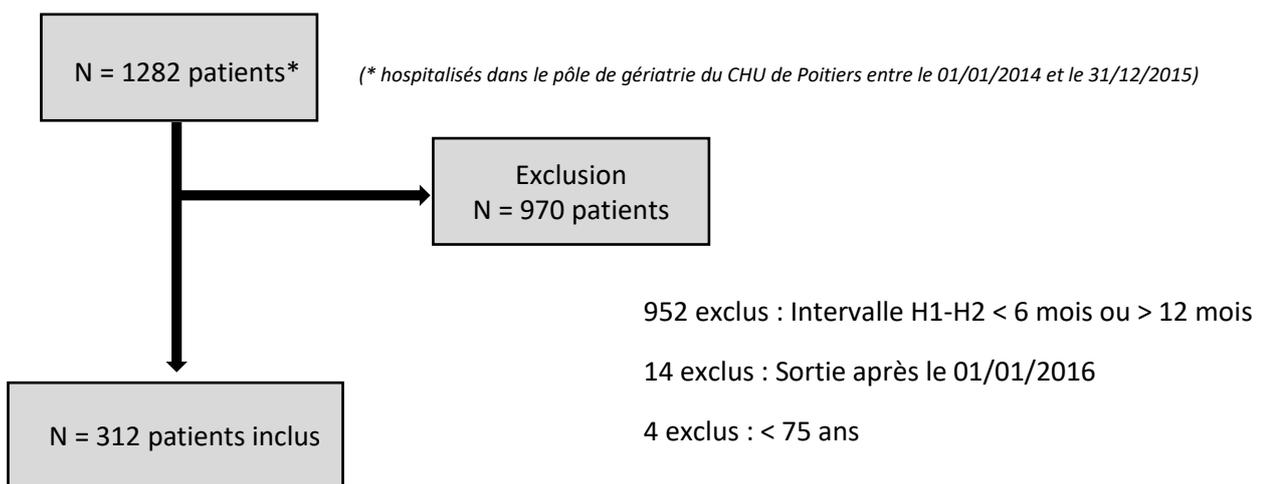
RÉSULTATS

I. POPULATION ÉTUDIÉE

1) DIAGRAMME DE FLUX

Sur la période d'étude de 2 ans, 1282 patients ont été hospitalisés à au moins deux reprises dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 décembre 2015.

Un total de 312 patients correspondants aux critères de l'étude ont été inclus.



H1 : Première Hospitalisation ; H2 : Seconde Hospitalisation ; N : Nombre

Figure 2. Diagramme de flux de la population étudiée.

2) CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Parmi les 312 patients inclus, 63% étaient des femmes (N=198) pour un âge moyen de 88 ± 5,2 ans. Le suivi moyen était de 505 jours.

Le tableau 1a. présente les caractéristiques communes aux patients inclus, avec d'une part les caractéristiques démographiques et d'autre part les comorbidités.

	N = 312 patients <i>Moyenne ± DS [min-max] ou N (%)</i>
Sexe :	
- Femme	198 (63%)
Age (années)	88,0 ± 5,2 [75 - 102]
Suivi moyen (jours)	505 ± 370 [0 - 1070]
Comorbidités :	
Diabète	78 (25%)
Coronaropathie	104 (33%)
Emboles Artériels	26 (8%)
AVC	69 (22%)
AOMI	54 (17%)
Survenue d'événements cardio-vasculaires entre 2 hospitalisations	50 (16%)

*N : Nombre ; DS : Déviation Standard ; % : pourcentage ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale ;
AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs*

Tableau 1a. Caractéristiques communes de la population étudiée.

Le tableau 1b. présente quant à lui les caractéristiques des patients au cours de la première hospitalisation. Les caractéristiques de la population d'étude au cours de la seconde hospitalisation ayant un faible intérêt pour nos objectifs, nous avons fait le choix de ne pas reporter ces chiffres.

Caractéristiques de la première hospitalisation	
<i>Moyenne ± DS [min-max] ou N (%)</i>	
Variables Clinico-Biologiques	
DFG selon CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	59,3 ± 20,4 [6-108]
Hémoglobine (g/dl)	12,1 ± 2,0 [6,1-17,3]
Albumine (g/l)	35,1 ± 4,5 [20-55,2]
Poids (kg)	67,0 ± 14,8 [35-112,6]
GIR	3,3 ± 1,3 [1-6]
Insuffisance Rénale Aiguë	90 (29%)
DMS (jours)	18,0 ± 13,5 [1-82]
Lieux de vie à la sortie	
Domicile	196 (63%)
EHPAD	90 (29%)
Foyer Logement	25 (8%)
USLD	1
Items du Score de Charlson	
Insuffisance cardiaque congestive	150 (48%)
Démence	96 (31%)
Maladie pulmonaire chronique	57 (18%)
Maladie rhumatologique	18 (6%)
Diabète compliqué	13 (4%)
Hémi/Paraplégie	15 (5%)
Insuffisance rénale	151 (48%)
Cancer (dont leucémie et lymphome)	71 (23%)
Hépatopathie légère	11 (4%)
Hépatopathie modérée et sévère	2 (1%)
Cancer métastatique	11 (4%)
VIH/SIDA	0 (0%)
Score de Charlson moyen	3,2 ± 2,2 [0-12]
Traitements en cours d'hospitalisation pouvant influencer sur la fonction rénale	
IEC/ARA2	132 (42%)
Diurétique de l'anse	129 (42%)
Thiazidique	29 (9%)
Indapamide	3 (1%)
Ciclétanine	3 (1%)
Antialdostérone	21 (7%)
Amiloride	0 (0%)
Antidiabétique oral	25 (8%)
Insuline	43 (14%)
Nombre de traitement total	7,1 ± 3,1 [0-16]

N : Nombre ; DS : Déviation Standard ; % : pourcentage ; min : valeur minimale ; max : valeur maximale ; g : gramme ; kg : Kilogramme ; l : litre ; dl : décilitre ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; DMS : Durée Moyenne de Séjour ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes ; USLD : Unité de Soins Longue Durée ; VIH : Virus Immunodéficience Humaine ; SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2

Tableau 1b. Caractéristiques de la population étudiée lors de la première hospitalisation.

Parmi les variables d'intérêt nous avons noté une moyenne de DFG selon CKD-EPI à $59,3 \pm 20,4$ ml/min/1,73m² vs $56,7 \pm 22,7$ ml/min/1,73m², respectivement pour la première et la seconde hospitalisation, d'hémoglobinémie à $12,1 \pm 2,0$ g/dl vs $11,8 \pm 2,1$ g/dl, de GIR à $3,3 \pm 1,3$ vs $2,8 \pm 1,3$, d'albuminémie à $35,1 \pm 4,5$ g/l vs $33,9 \pm 5,0$ g/l et un score de Charlson moyen à $3,2 \pm 2,2$ vs $3,8 \pm 2,5$.

Concernant le lieu de vie à la sortie d'hospitalisation nous notons un pourcentage de retour à domicile plus important lors de la première hospitalisation, 63% contre 37% lors de la seconde hospitalisation.

Le retour en EHPAD était de 29% pour la première hospitalisation contre 39% pour la seconde. Au cours de notre durée de suivi, nous avons enregistré un total de 54 décès (soit 17%).

Fonction rénale patients inclus : DFG CKD-EPI H1 <i>ml/min/1,73m²</i>	Total 312 patients <i>N (%)</i>
≥ 90	13 (4%)
60 — 89	148 (47%)
45 — 59	67 (22%)
30 — 44	61 (20%)
15 — 29	19 (6%)
< 15	4 (1%)

N : Nombre ; % : pourcentage ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; H1 : Première Hospitalisation.

Tableau 1c. Fonction rénale de la population étudiée lors de la première hospitalisation.

Près de la moitié des patients inclus avait une insuffisance rénale, puisque 49% présentaient une fonction rénale inférieure à 60 ml/min/1,73m² à la sortie de première hospitalisation.

II. OBJECTIF PRINCIPAL

Pour rappel le critère de jugement principal de notre étude était d'observer l'évolution de la fonction rénale entre deux hospitalisations, dans une population gériatrique, et de déterminer les facteurs associés à la variation du DFG.

1) ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE

Le tableau 2. relève certaines variations clinico-biologiques entre les deux hospitalisations, ainsi que les « deltas » correspondant à la valeur de ces mêmes variations pondérées par la durée séparant les deux hospitalisations, permettant ainsi d'obtenir une valeur sur une année.

Variations entre les hospitalisations H1 et H2	
<i>Moyenne ± DS</i>	
Intervalle moyen entre 2 hospitalisations (jours)	273,8 ± 53,7
Variation du DFG (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²)	-2,6 ± 14,0
Delta du DFG (ml/min/1,73m²/an)	-3,2 ± 20,0
Variation d'Hb (g/dl)	-0,3 ± 2,0
Delta de l'Hb (%/an)	-2 ± 25
Variation du GIR	-0,6 ± 1,1
Delta du GIR (%/an)	-18 ± 42
Variation de poids (kg)	-2,4 ± 5,8
Delta du poids (%/an)	-5 ± 12
Variation d'albuminémie (g/l)	-1,3 ± 5,4
Delta de l'albuminémie (%/an)	-4 ± 22
Variation du nombre de médicaments	+0,3 ± 2,5

H1 : Première Hospitalisation ; H2 : Seconde Hospitalisation ; DS : Déviation Standard ; % : pourcentage ; g : gramme ; kg : Kilogramme ; l : litre ; dl : décilitre ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; Hb : Hémoglobininémie

Tableau 2. Variations des caractéristiques de la population étudiée entre les deux hospitalisations.

Au cours de notre étude nous avons pu constater un déclin moyen du DFG selon CKD-EPI de $3,2 \pm 20,0$ ml/min/1,73m²/an, ainsi qu'une diminution d'un point par an de la valeur du GIR et de 4% par an de l'albuminémie.

2) FACTEURS ASSOCIÉS À LA VARIATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

a. Analyse univariée

Le tableau 3 présente les résultats de l'analyse statistique univariée des facteurs associés à la variation de la fonction rénale.

Nous avons réparti notre population d'étude en quatre groupes d'effectifs identiques (n=78), en fonction de la sévérité du delta du DFG (CKD-EPI) en ml/min/1,73m²/an.

Groupe 1 : Patients « améliorés » concernait les patients ayant un delta du DFG compris entre + 61,13 et + 8,53 ml/min/1,73m²/an.

Groupe 2 : Patients « stables » concernait les patients ayant un delta du DFG compris entre + 8,46 et - 2,77 ml/min/1,73m²/an.

Groupe 3 : Patients « déclineurs » concernait les patients ayant un delta du DFG compris entre - 2,80 et - 13,83 ml/min/1,73m²/an.

Groupe 4 : Patients « déclineurs forts » concernait les patients ayant un delta du DFG compris entre - 13,89 et - 82,13 ml/min/1,73m²/an.

Groupes de sévérité delta du DFG en ml/min/1,73m ² /an	Tous	[+61,13 à +8,53]	[+8,46 à -2,77]	[-2,80 à -13,83]	[-13,89 à -82,13]	Valeurs de p
Variables d'intérêt	N = 312	N = 78	N = 78	N = 78	N = 78	
Caractéristiques Communes						
	Moyenne ± DS ou N (%)					
Delta moyen du DFG (ml/min/1,73m ² /an)	-3,2 ± 20,0	+21,1 ± 11,0	+2,4 ± 3,3	-8,1 ± 3,2	-28,0 ± 13,5	
Age (années)	88,0 ± 5,2	89,3 ± 5,0	88,5 ± 5,4	87,9 ± 4,6	86,5 ± 5,6	0,01
Sexe : Femmes	198 (63%)	48 (62%)	53 (68%)	47 (60%)	50 (64%)	0,76
Diabète	78 (25%)	17 (22%)	18 (23%)	25 (32%)	18 (23%)	0,42
Coronaropathie	104 (33%)	30 (38%)	22 (28%)	32 (41%)	20 (26%)	0,11
Emboles artériels	26 (8%)	6 (8%)	4 (5%)	6 (8%)	10 (13%)	0,36
AVC	69 (22%)	16 (21%)	16 (21%)	22 (28%)	15 (19%)	0,52
AOMI	54 (17%)	14 (18%)	15 (19%)	14 (18%)	11 (14%)	0,85
Survenue évènements cardio-vasculaires	50 (16%)	7 (9%)	10 (13%)	12 (15%)	21 (27%)	0,02

N : Nombre de patient ; DS : Déviation Standard ; % : pourcentage ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; ml : millilitre ; min : minute ; m² : mètre carré ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

Tableau 3a. Analyse univariée des caractéristiques communes de la population étudiée.

L'analyse statistique univariée des caractéristiques communes de nos patients retrouvait une association statistiquement significative du delta du DFG selon CKD-EPI avec l'âge et la survenue d'évènements cardio-vasculaires (MACE) entre les deux hospitalisations.

Caractéristiques de la première hospitalisation				Moyenne \pm DS ou N (%)		
Groupes de Sévérité delta du DFG en ml/min/1,73m ² /an	Tous	[+61,13 à +8,53]	[+8,46 à -2,77]	[-2,80 à -13,83]	[-13,89 à -82,13]	Valeurs de p
Variables d'intérêt	N = 312	N = 78	N = 78	N = 78	N = 78	
DFG (CKD-EPI) (ml/min/1,73m ²)	59,3 \pm 20,4	55,7 \pm 16,9	59,0 \pm 23,6	58,9 \pm 21,6	63,5 \pm 18,5	0,12
Hb (g/dl)	12,1 \pm 2,0	12,3 \pm 1,8	12,1 \pm 2,0	12,2 \pm 1,9	11,7 \pm 2,1	0,25
Albumine (g/l)	35,1 \pm 4,5	35,5 \pm 5,2	35,6 \pm 4,1	34,7 \pm 4,4	34,5 \pm 4,1	0,34
Poids (kg)	67,0 \pm 14,8	66,9 \pm 15,8	64,5 \pm 14,7	68,7 \pm 14,9	68,1 \pm 13,7	0,39
GIR	3,3 \pm 1,3	3,1 \pm 1,3	3,6 \pm 1,2	3,5 \pm 1,4	3,0 \pm 1,3	0,01
IRA	90 (29%)	32 (41%)	30 (39%)	19 (24%)	9 (12%)	<0,0001
DMS (jours)	18,0 \pm 13,5	18,2 \pm 12,7	17,8 \pm 13,5	18,5 \pm 13,7	17,7 \pm 14,2	0,98
Mode de Vie						0,59
Domicile	196 (63%)	51 (65%)	51 (65%)	49 (63%)	45 (58%)	
EHPAD	90 (29%)	20 (26%)	20 (26%)	21 (27%)	29 (37%)	
Foyer Logement	25 (8%)	7 (9%)	6 (8%)	8 (10%)	4 (5%)	
USLD	1 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Items du Charlson						
IC Congestive	150 (48%)	39 (50%)	31 (40%)	43 (55%)	37 (47%)	0,28
Démence	96 (31%)	20 (26%)	21 (27%)	24 (31%)	31 (40%)	0,22
Maladie Pulmonaire Chronique	57 (18%)	10 (13%)	14 (18%)	15 (19%)	18 (23%)	0,42
Maladie Rhumatologique	18 (6%)	1 (1%)	4 (5%)	7 (9%)	6 (8%)	0,18
Diabète Compliqué	13 (4%)	2 (3%)	3 (4%)	7 (9%)	1 (1%)	0,08
Hémi/Paraplégie	15 (5%)	0 (0%)	4 (5%)	5 (6%)	6 (8%)	0,12
Insuffisance rénale	151 (48%)	43 (55%)	39 (50%)	39 (50%)	30 (39%)	0,20
Cancer (incluant leucémie et lymphome)	71 (23%)	16 (21%)	19 (24%)	14 (18%)	22 (28%)	0,44
Hépatopathie légère	11 (4%)	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (4%)	0,96
Hépatopathie modérée + sévère	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0,57
Cancer Métastatique	11 (4%)	1 (1%)	2 (3%)	3 (4%)	5 (6%)	0,35
VIH/SIDA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Score de Charlson	3,2 \pm 2,2	2,8 \pm 2,0	2,9 \pm 2,1	3,4 \pm 2,1	3,6 \pm 2,4	0,03
Médicaments						
Nombre de Médicaments	7,1 \pm 3,1	6,7 \pm 3,4	6,9 \pm 3,1	7,3 \pm 2,8	7,3 \pm 2,9	0,53
IEC/ARA2	132 (42%)	30 (39%)	37 (47%)	32 (41%)	33 (42%)	0,72
Diurétique de l'Anse	129 (41%)	35 (45%)	27 (35%)	35 (45%)	32 (41%)	0,50
Thiazidique	29 (9%)	5 (6%)	11 (14%)	7 (9%)	6 (8%)	0,37
Indapamide	3 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0,30
Ciclétanine	3 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0,30
Antialdostérone	21 (7%)	7 (9%)	3 (4%)	5 (6%)	6 (8%)	0,62
Amiloride	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Antidiabétique Oral	25 (8%)	3 (4%)	6 (8%)	7 (9%)	9 (12%)	0,35
Insuline	43 (14%)	11 (14%)	10 (13%)	11 (14%)	11 (14%)	0,99

N : Nombre de patient ; DS : Déviation Standard ; % : pourcentage ; g : gramme ; kg : Kilogramme ; l : litre ; dl : décilitre ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; DMS : Durée Moyenne de Séjour ; Hb : Hémoglobininémie ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes ; USLD : Unité de Soins Longue Durée ; IC : Insuffisance Cardiaque ; VIH : Virus Immunodéficience Humaine ; SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2

Tableau 3b. Analyse univariée des caractéristiques de la première hospitalisation.

L'analyse statistique univariée des caractéristiques de la population étudiée au cours de la première hospitalisation retrouvait une association statistiquement significative du delta du DFG selon CKD-EPI avec la présence d'une insuffisance rénale aiguë, le score GIR et le score de Charlson.

b. Analyse multivariée

Pour finir nous avons repris l'ensemble des variables statistiquement significatives en analyse univariée pour les soumettre à une analyse multivariée dont les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Facteurs prédictifs de variation du DFG en ml/min/1,73m²/an			
Variabiles d'intérêt	HR	IC 95%	Valeurs de p
Age (années)	1,040	0,897 - 1,211	0,058
Survenue évènements cardio-vasculaires	0,996	0,995 - 0,997	0,0005
IRA	1,006	1,005 - 1,007	<0,001
GIR	1,000	0,996 - 1,004	0,91
Score de Charlson	0,987	0,981 - 0,993	0,03

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; ml : millilitre ; min : minute ; m² : mètre carré ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; % : pourcentage ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; GIR : Groupe Iso-Ressource

Tableau 4. Analyse multivariée. Facteurs associés à la variation du DFG.

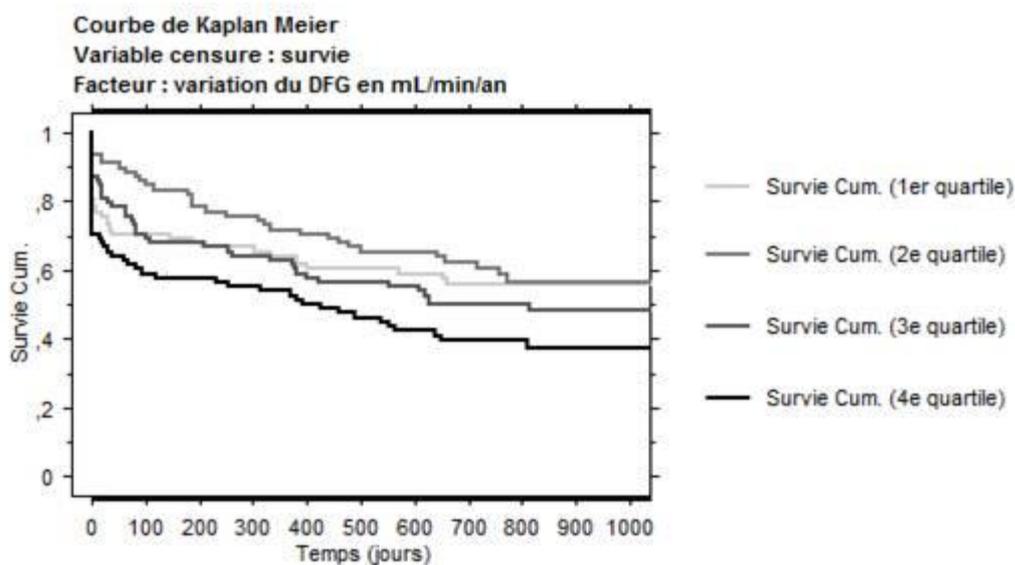
L'analyse multivariée retrouvait une association significative et indépendante entre le delta du DFG (CKD-EPI), la survenue d'évènements cardio-vasculaires entre les deux hospitalisations, l'existence d'une insuffisance rénale aiguë lors de la première hospitalisation et le total du score de Charlson lors de la première hospitalisation.

III. OBJECTIF SECONDAIRE

L'objectif secondaire était d'étudier la relation potentielle entre la variation du DFG (CKD-EPI) et la mortalité, ainsi que de déterminer les facteurs associés à cette mortalité.

1) COURBE DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER

La figure 3 représente la courbe de survie de la population étudiée en fonction du delta du DFG (CKD-EPI) en ml/min/1,73m²/an, ainsi que les résultats du test de Logrank. A nouveau, nous avons pris en considération les interquartiles selon le delta du DFG.



p=0,02 selon test de Logrank

<u>Nombre de patients à risque :</u>	J0	J100	J200	J300	J500	J700	J900	J1000
Groupe 1	78	55	53	52	47	30	9	5
Groupe 2	78	66	61	59	51	37	13	4
Groupe 3	78	54	53	50	44	35	19	8
Groupe 4	78	46	45	43	36	24	8	4

Figure 3. Courbe de Kaplan Meier selon delta DFG CKD-EPI en ml/min/1.73m²/an

Selon les résultats du test de Logrank, il existait une différence significative de survie entre les quatre groupes selon le delta du DFG (CKD-EPI) (p=0,02).

2) FACTEURS ASSOCIÉS À LA MORTALITÉ

a. Analyse univariée

Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse statistique univariée des facteurs prédictifs de mortalité. Il est divisé en trois sous-parties, la première concerne les données socio-démographiques communes aux deux hospitalisations.

Caractéristiques Communes	HR	IC 95%	Valeur de p
Sexe : Femmes	0,86	0,62-1,19	0,37
Age Moyen (années)	0,99	0,96-1,02	0,66
Diabète	0,81	0,57-1,15	0,24
Coronaropathie	0,90	0,64-1,26	0,54
Emboles artériels	0,44	0,27-0,71	0,0008
AVC	0,63	0,44-0,89	0,01
AOMI	0,80	0,54-1,20	0,29
Survenue évènements cardio-vasculaires	0,55	0,37-0,81	0,002

AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; % : pourcentage

Tableau 5a. Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité (Caractéristiques Communes).

La seconde partie concerne les facteurs prédictifs de mortalité parmi les caractéristiques recueillies lors de la première hospitalisation.

HOSPITALISATION 1	HR	IC 95%	Valeur de p
DFG (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²)	0,99	0,98-0,99	0,02
Hb (g/dl)	0,92	0,85-0,99	0,04
Albumine (g/l)	0,96	0,93-1,00	0,09
Poids (kg)	1,00	0,99-1,01	0,63
GIR	0,87	0,77-0,99	0,04
IRA	0,99	0,69-1,40	0,95
DMS (jours)	0,99	0,98-1,01	0,92
Items du Charlson			
IC Congestive	0,73	0,53-1,00	0,05
Démence	0,94	0,67-1,32	0,73
Maladie Pulmonaire Chronique	0,78	0,52-1,15	0,21
Maladie Rhumatologique	0,48	0,27-0,83	0,01
Diabète Compliqué	0,78	0,38-1,60	0,51
Hémi/Paraplégie	0,65	0,33-1,27	0,21
Insuffisance rénale	0,71	0,52-0,98	0,03
Cancer (incluant leucémie et lymphome)	0,80	0,56-1,15	0,24
Hépatopathie légère	0,57	0,26-1,22	0,15
Hépatopathie modérée + sévère	0,24	0,06-1,01	0,05
Cancer Métastatique	0,55	0,27-1,12	0,10
Total Charlson	1,13	1,06-1,20	<0,0001
Médicaments			
Nombre Médicaments	1,03	0,98-1,09	0,15
IEC/ARA2	1,05	0,76-1,45	0,72
Diurétique de l'Anse	0,82	0,60-1,14	0,24
Thiazidique	0,93	0,55-1,60	0,81
Indapamide	0,75	0,18-3,04	0,69
Ciclétanine	1,63	0,22-11,67	0,62
Antialdostérone	1,24	0,63-2,43	0,53
Antidiabétique Oral	0,72	0,43-1,21	0,22
Insuline	1,05	0,66-1,66	0,83

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; % : pourcentage ; g : gramme ; kg : Kilogramme ; l : litre ; dl : décilitre ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; DMS : Durée Moyenne de Séjour ; Hb : Hémoglobine ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; IC : Insuffisance Cardiaque ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2

Tableau 5b. Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité, au cours de la première hospitalisation.

Enfin la dernière partie présente les résultats de l'analyse univariée, des facteurs prédictifs de mortalité, parmi les variations observées entre les deux hospitalisations.

Variations entre les hospitalisations H1 et H2	HR	IC 95%	Valeur de p
Delta du DFG (CKD-EPI) (ml/min/1,73m²/an)	0,98	0,98-0,99	0,007
Intervalle H1H2 Sortie (jours)	1,00	0,99-1,00	0,46
Variation d'Hb (g/dl)	0,98	0,90-1,06	0,65
Delta de l'Hb (%/an)	0,76	0,39-1,47	0,41
Variation du GIR	0,88	0,74-1,04	0,15
Delta du GIR (%/an)	0,79	0,51-1,22	0,29
Variation de poids (kg)	0,98	0,94-1,01	0,29
Delta du poids (%/an)	0,52	0,09-2,93	0,45
Variation d'albuminémie (g/l)	0,96	0,93-0,99	0,03
Delta de l'albuminémie (%/an)	0,38	0,16-0,91	0,03
Variation du nombre de médicaments	1,02	0,95-1,09	0,51

H1 : Première Hospitalisation ; H2 : Seconde Hospitalisation ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; % : pourcentage ; g : gramme ; kg : Kilogramme ; l : litre ; dl : décilitre ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; Hb : Hémoglobémie

Tableau 5c. Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité, variations entre les deux hospitalisations.

L'analyse univariée retrouvait ainsi une association significative entre la mortalité et :

- L'autonomie (le GIR)
- Les comorbidités (le score de Charlson, l'existence d'une maladie rhumatologique), la survenue d'embolies artérielles, d'AVC ou d'évènements cardio-vasculaires (MACE).
- Les paramètres biologiques de la 1^{ère} hospitalisation : valeur du DFG (CKD-EPI), de l'hémoglobémie, existence d'une insuffisance rénale.
- Le delta du DFG (CKD-EPI), le delta de l'albuminémie et la variation de la valeur de l'albuminémie.

b. Analyse multivariée

Devant la redondance de certaines variables nous avons choisi de réaliser quatre modèles d'analyses multivariées regroupant l'ensemble des valeurs précédemment identifiées comme significativement associées à la mortalité en analyse univariée. Les résultats de ces analyses multivariées sont présentés dans le tableau 6.

Variables d'intérêt	Modèle 1 incluant CKD-EPI et variation albumine (g/l)			Modèle 2 incluant CKD-EPI et delta albumine (%/an)		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Emboles artériels	0,67	0,36-1,25	0,21	0,66	0,35-1,23	0,19
AVC	0,94	0,59-1,48	0,79	0,95	0,60-1,50	0,82
Survenue évènements cardio-vasculaires	0,59	0,36-0,96	0,03	0,58	0,36-0,94	0,02
Hb (g/dl)	0,95	0,85-1,05	0,35	0,95	0,85-1,05	0,37
GIR	0,96	0,82-1,12	0,65	0,96	0,82-1,12	0,63
Maladie Rhumatologique	0,42	0,22-0,80	0,008	0,41	0,22-0,78	0,006
Total Charlson	1,11	1,02-1,21	0,01	1,12	1,02-1,22	0,008
Delta du DFG (ml/min/1,73m ² /an)	0,99	0,97-1,00	0,15	0,99	0,98-1,00	0,16
DFG H1 (CKD-EPI) (ml/min/1,73m ²)	0,99	0,98-1,00	0,22	0,99	0,98-1,00	0,26
Insuffisance rénale	-	-	-	-	-	-
Variation d'albuminémie (g/l)	0,95	0,92-0,98	0,01	-	-	-
Delta de l'albuminémie (%/an)	-	-	-	0,27	0,11-0,68	0,005

Variables d'intérêt	Modèle 3 incluant insuffisance rénale et variation albumine (g/l)			Modèle 4 incluant insuffisance rénale et delta albumine (%/an)		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Emboles artériels	0,66	0,35-1,24	0,20	0,65	0,35-1,21	0,17
AVC	0,96	0,60-1,52	0,86	0,96	0,61-1,53	0,89
Survenue évènements cardio-vasculaires	0,57	0,35-0,92	0,02	0,56	0,35-0,91	0,01
Hb (g/dl)	0,94	0,85-1,05	0,32	0,95	0,85-1,05	0,33
GIR	0,96	0,82-1,12	0,63	0,96	0,82-1,12	0,62
Maladie Rhumatologique	0,42	0,22-0,80	0,008	0,41	0,22-0,78	0,006
Total Charlson	1,11	1,02-1,21	0,01	1,12	1,02-1,22	0,009
Delta du DFG (ml/min/1,73m ² /an)	0,99	0,97-1,00	0,15	0,99	0,98-1,00	0,17
DFG H1 (CKD-EPI) (ml/min/1,73m ²)	-	-	-	-	-	-
Insuffisance rénale	0,79	0,53-1,17	0,24	0,81	0,54-1,21	0,31
Variation d'albuminémie (g/l)	0,95	0,92-0,98	0,009	-	-	-
Delta de l'albuminémie (%/an)	-	-	-	0,27	0,11-0,68	0,005

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; % : pourcentage ; g : gramme ; l : litre ; dl : décilitre ; ml/min/1,73m² : millilitre par minute pour 1,73 mètre carré ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; Hb : Hémoglobémie

Tableau 6. Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité.

Quel que soit le modèle utilisé, il existait une association indépendante entre la mortalité, la survenue d'évènements cardio-vasculaires, la présence de maladie rhumatologique et le total du score de Charlson ($p < 0,05$).

En fonction du modèle on retrouvait également une association indépendante que cela soit entre la mortalité et la variation de l'albuminémie entre les deux hospitalisations (en g/l), ou entre la mortalité et le delta d'albuminémie (en %/an).

On ne retrouvait cependant pas d'association statistiquement significative entre la mortalité et le delta du DFG (CKD-EPI) en analyse multivariée.

DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'observer l'évolution de la fonction rénale entre deux hospitalisations, dans une population gériatrique, et de déterminer les facteurs associés à la variation du DFG.

Nous avons pu constater un déclin moyen du DFG selon CKD-EPI de $3,2 \pm 20,0$ ml/min/1,73m²/an.

Nos résultats ont ainsi permis de montrer une association indépendante entre le delta du DFG selon CKD-EPI (variation de la fonction rénale pondérée dans le temps), la survenue d'évènements cardio-vasculaires (MACE) entre les deux hospitalisations, l'existence d'une insuffisance rénale aiguë lors de la première hospitalisation et le total du score de Charlson lors de la première hospitalisation.

L'objectif secondaire était quant à lui d'étudier l'existence d'une relation entre le delta du DFG (CKD-EPI) et la mortalité, ainsi que de déterminer les facteurs pronostiques dans cette population.

Nos résultats retrouvaient une différence significative de survie selon le delta du DFG (CKD-EPI) en analyse univariée. Les autres marqueurs pronostiques étaient la survenue d'évènements cardio-vasculaires (MACE), la présence d'une maladie rhumatologique, le total du score de Charlson, la variation de l'albuminémie entre les deux hospitalisations (en g/l) ou le delta d'albuminémie (en %/an).

Cependant l'analyse multivariée selon Cox n'a pas permis d'identifier une relation indépendante entre la mortalité et le delta du DFG (CKD-EPI).

Notre étude fait suite à celle du Docteur Charlotte Farlet (11) dont l'objectif principal était d'analyser la relation entre la sévérité du déclin de la fonction rénale et la mortalité chez les patients âgés hospitalisés, considérés comme « déclineurs rapides » selon les recommandations du KDIGO 2012 (8), ainsi que les facteurs prédictifs de cette mortalité.

L'objectif secondaire de son étude était d'étudier les facteurs associés au déclin rapide de la fonction rénale.

Son étude a été réalisée selon la même méthodologie que la nôtre, incluant 125 patients (hospitalisés dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers) ayant un déclin du DFG (CKD-EPI) supérieur ou égal à 5 ml/min/1,73m²/an.

Ses résultats retrouvaient une association indépendante entre la mortalité et la valeur du DFG moyen selon CKD-EPI lors de la première hospitalisation (HR 1,02, IC95% [1,01-1,03], p=0,02). Cependant elle ne retrouvait pas de lien statistique significatif entre la mortalité et le déclin rapide de la fonction rénale.

Dans un second temps l'étude identifiait la présence d'une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73m²) lors de la première hospitalisation (HR 0,79, IC95% [0,66-0,94], p=0,01), et la valeur de l'hémoglobémie lors de la première hospitalisation (HR 0,95, IC95% [0,91-0,99], p=0,03), comme des facteurs prédictifs de déclin rapide de la fonction rénale.

I. MÉTHODE DE L'ÉTUDE

1) POPULATION ÉTUDIÉE

L'âge moyen des patients était de 88 ± 5 ans, ce qui est cohérent avec les données de la littérature, et notamment une étude incluant des services de gériatrie de 9 CHU français parue en 2011 (12) ($86,4 \pm 5,8$ ans). La majorité des sujets d'études s'intéressant à la fonction rénale ont un âge plus jeune (13–20), y compris pour les études néphrologiques portant sur des sujets âgés, en raison de la limite d'âge de 65 ans et plus définie par l'OMS (2).

Dans notre étude le suivi moyen était estimé à 505 ± 370 jours, plus faible comparativement aux autres études menées en ambulatoire qui s'étendent souvent sur plusieurs années (13–19,21–24). Très peu d'études (25) ont cependant été réalisées sur des patients hospitalisés et donc plus « fragiles » qu'en ambulatoire.

L'étude de Baba et al (15) réalisée en 2015 a tenté de déterminer les valeurs de référence du DFG estimé dans une population de 72 521 sujets sains de plus de 18 ans (âge moyen 42 ans). Elle retrouve un DFG moyen de $81,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ dans la population générale, alors que notre étude réalisée sur des patients âgés retrouve une moyenne de DFG selon CKD-EPI à $59,3 \pm 20,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Notre moyenne de DFG (CKD-EPI) est en cohérence avec les études menées sur cette population, dont celle de Wetzel et al (19) qui retrouve un DFG moyen estimé à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et à $55 \text{ ml/min/1,73m}^2$ chez les patients de plus de 85 ans sans et avec comorbidités respectivement.

Le DFG moyen apparaît donc plus bas dans la population âgée que dans la population générale.

De plus concernant la répartition des fonctions rénales de nos patients (Tableau 1c.) celle-ci est en accord avec les données de la littérature puisque selon les études (19,26) la prévalence de l'IRC stade 3-5 augmente avec l'âge et touche 43% des plus de 85 ans.

L'étude de Cirillo et al (27) montre que la prévalence du DFG inférieur à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle est inférieure à 1% chez les 18-24 ans et supérieure à 30% chez les 75 ans et plus ($p < 0,001$).

2) CHOIX DE LA MÉTHODE DE MESURE DE LA FONCTION RÉNALE

La prévalence estimée du déclin de la fonction rénale chez les personnes âgées dépend de la formule choisie pour le calcul du DFG.

La clairance de l'inuline est considérée comme le gold standard pour mesurer le DFG (28). Il s'agit d'une substance physiologique inerte, librement filtrée par le rein sans être ni absorbée ni sécrétée par les tubules. Dans la pratique clinique la mesure du DFG par la clairance de l'inuline est un procédé long et coûteux d'où le développement de mesures pour tenter de calculer un DFG estimé (29,30).

Une des plus anciennes formules utilisées est celle de Cockcroft et Gault (31). Cependant chez les personnes âgées présentant de nombreuses comorbidités, le métabolisme de la créatininémie présente de grandes variations inter-individuelles faisant de cette équation un outil peu adapté.

L'équation MDRD serait plus précise chez les personnes ayant un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73m² et plus efficace chez les patients âgés avec des fonctions rénales conservées (32), ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Selon les études de Matsushita et al (33,34) l'équation CKD-EPI serait plus précise que l'équation MDRD pour estimer le DFG, elle serait également meilleure pour caractériser le risque de décès et d'IRC stade terminal dans la population générale. La Haute Autorité de Santé et l'étude de Levey et al se positionnent en ce sens (6,35). De plus l'équation MDRD sous-estimerait le DFG pour des valeurs supérieures à 60 ml/min/1,73m² contrairement à l'équation CKD-EPI (36). D'après ces mêmes études l'équation CKD-EPI semble la plus adaptée chez les patients de plus de 65 ans avec un DFG compris entre 60 et 89 ml/min/1,73m², ce qui est confirmé par l'étude de Kilbride et al (37) qui révèle que le biais d'estimation du DFG est plus faible en utilisant l'équation CKD-EPI qu'en utilisant l'équation MDRD chez les patients caucasiens de plus de 74 ans.

Il existe plusieurs autres formules de calcul du DFG estimé (Annexe 4) et de nombreuses controverses sur l'équation la plus adaptée du fait des limites liées à l'âge et aux niveaux de fonction rénale (KDOQI en 2002, puis KDIGO en 2004 (38–40)). L'étude clinique KDIGO 2012 (8) recommande l'utilisation de l'équation CKD-EPI pour la mesure du DFG en pratique quotidienne. Nous avons donc décidé de nous y référer pour notre étude.

II. CRITÈRES DE JUGEMENT

A. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

1) ÉVOLUTION DE LA FONCTION RÉNALE

Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution de la fonction rénale avec le temps.

Dans la population générale le déclin de la fonction rénale dans le temps est connu depuis plusieurs décennies comme le rapporte l'étude de Davies et al (41) parue en 1950, qui observe un déclin du DFG de 122,8 à 65,3 ml/min/1,73m² chez 70 hommes âgés entre 20 et 90 ans.

Une autre étude (42) parue en 1976 observait un déclin linéaire de la fonction rénale entre 30 et 80 ans dans des études transversales et une accélération de la vitesse de déclin de la fonction rénale avec l'âge dans les études longitudinales.

Certaines études ont tenté de mesurer le déclin naturel du DFG chez des sujets sains avec des fonctions rénales normales, celle de Lindeman et al (16) retrouve un déclin de la fonction rénale estimé à 0,75 ml/min/1,73m²/an tandis que celle de Imai et al (17) retrouve un déclin de la fonction rénale estimé à 0,36 ml/min/1,73m²/an. Ces variations peuvent s'expliquer selon l'origine ethnique (américaine vs japonaise), la prévalence de la maladie rénale chronique (43–45) et la méthode utilisée pour la mesure de la fonction rénale.

Plus récemment l'étude de Baba et al (15) réalisée en 2015 en population générale (âge moyen de 42 ans) retrouve un déclin moyen du DFG estimé à 1,07 +/- 0,42 ml/min/1,73m²/an.

Une seconde étude (18) réalisée en 2013 retrouve un résultat similaire avec un déclin moyen du DFG en CKD-EPI estimé à 1,04 ml/min/1,73m²/an et une médiane à -0,91 ml/min/1,73m²/an.

Cependant comparativement à notre étude la répartition de la fonction rénale de la population étudiée est très différente puisque parmi nos patients, seuls 4% avaient une fonction rénale considérée comme normale avec un DFG \geq 90 ml/min/1,73m² (contre 54% dans l'étude de Turin).

D'autres études (20,46,47) s'accordent sur un déclin moyen du DFG de 1,0 ml/min/1,73m²/an en population générale ou chez des patients de plus de 70 ans sans comorbidités (48).

Dans la population âgée deux études sont comparables à la nôtre dans les objectifs proposés. La première, celle de Al-Aly et al, publiée en 2010 (13), est une cohorte réalisée en ambulatoire sur 4171 patients atteints d'insuffisance rénale chronique stade 3a (45 à 60 ml/min/1,73m²), majoritairement masculine (94%), d'âge moyen de 73 ans. Elle a étudié la vitesse de déclin du DFG, les facteurs prédictifs de déclin ainsi que ceux associés à la mortalité. La population de leur étude a été répartie en 4 groupes en fonction de la vitesse de déclin du DFG (un groupe ne présentant pas de déclin de la fonction rénale, un groupe présentant un déclin faible de 0 à 1, modéré de 1 à 4 et sévère supérieur à 4 ml/min/1,73m²/an). A la fin d'une période de suivi moyen de 4,6 ans on observe que 38% des patients ont une majoration moyenne du DFG de 3,5 ml/min/1,73m²/an, 10% des patients présentent un déclin moyen de 0,5, 28% de 2,4 et 24% de 7,5 ml/min/1,73m²/an respectivement.

La seconde est l'étude de Perkins et al (14) publiée en 2011. Il s'agit d'une cohorte réalisée en ambulatoire sur 15465 patients atteints d'IRC stade 3a à 5 (DFG CKD-EPI entre 15 et 59 ml/min/1,73m²), constituée à 60% de femmes, d'âge moyen 75 ans, qui a étudié la vitesse de déclin du DFG, les facteurs prédictifs de déclin ainsi que ceux associés à la mortalité. La population de leur étude a été répartie en 3 groupes en fonction de la vitesse de déclin du DFG (un groupe présentant un déclin de la fonction rénale, un groupe stable et un groupe présentant une hausse de la fonction rénale). A la fin d'une période de suivi moyen de 3,4 ans, on observe que 33% des patients ont un déclin moyen du DFG CKD-EPI de 4,8 ml/min/1,73m²/an, 34% des patients ont une stabilité du DFG à -0,6 ml/min/1,73m²/an et 33% ont une hausse du DFG CKD-EPI de 3,5 ml/min/1,73m²/an respectivement.

Au vu de la littérature il apparait que le déclin moyen du DFG en population générale est de l'ordre de 1.0 ml/min/1,73m²/an. Il semble plus important dans les études réalisées sur des patients âgés ambulatoires. Cependant dans notre étude, réalisée sur une population âgée, hospitalisée et présentant de nombreuses comorbidités, le déclin moyen du DFG semble supérieur avec un déclin moyen de 3,2 ml/min/1,73m²/an. Bien que notre effectif de patients inclus soit plus faible et notre suivi plus court nous pouvons supposer que le déclin du DFG est plus important chez ces sujets fragiles.

2) FACTEURS ASSOCIÉS À LA VARIATION DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

a. Facteurs de risque identifiés dans notre étude

1. Age

Dans la littérature l'association entre l'âge et le déclin du DFG reste controversée comme dans l'étude de Baba et al (15) qui affirme que le déclin du DFG dépendrait principalement de la fonction rénale de base et serait similaire chez des patients jeunes et âgés avec des fonctions rénales de base identiques. Et bien que certaines études minimisent encore le rôle de l'âge sur la variation du DFG (48,49), la grande majorité retrouve une association significative entre le déclin de la fonction rénale (et donc du DFG) avec l'âge (19,20,47,50–52,23).

L'étude de Hollenberg et al (51) réalisée sur des indiens Kuna, qui présentent une faible prévalence de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires, retrouve une association significative entre le déclin du DFG et le vieillissement sans les effets cumulés des comorbidités. Ce déclin serait en effet majoré avec l'accumulation de comorbidités (47).

Quant à la vitesse de ce déclin certaines études décrivent un déclin linéaire de la fonction rénale au cours du temps (53), tandis que d'autres montrent une accélération de la vitesse du déclin du DFG avec l'âge (23,50,52). L'étude de Shlipak et al (52) montre que le vieillissement constitue un facteur prédictif important de déclin rapide du DFG ($>3\text{ml/min/1,73m}^2/\text{an}$) avec un odd ratio à 1,38 [1,16–1,65], 1,62 [1,31–1,99] et 2,96 [2,28–3,84], pour les patients âgés de 70 à 74 ans, 75 à 79 ans et plus de 80 ans en comparaison avec les patients âgés de 65 à 69 ans.

L'étude de Chowdhury et al (23) parue en 2015 confirme ces résultats en identifiant une association significative entre déclin rapide du DFG ($>3\text{ ml/min/1,73m}^2/\text{an}$) et âge supérieur à 75 ans.

Le déclin du DFG au fil du temps serait à la fois une combinaison d'effets physiologiques et pathologiques. Les études (54–56) expliquent que le déclin du DFG avec l'âge débiterait vers l'âge de 30-40 ans avec une accélération du déclin vers 50-60 ans. Il s'agirait d'un processus physiologique normal de sénescence cellulaire, les mécanismes d'apoptose augmentant avec

l'âge (57), responsable de changements structuraux dans le rein. La glomérulosclérose aurait tendance à progresser avec l'âge et serait responsable d'une diminution des néphrons fonctionnels et d'une diminution du cortex rénal expliquant à son tour le déclin de la filtration rénale (58,59).

Le déclin du DFG serait également dû à des modifications vasculaires d'athérosclérose (49) en lien avec le stress oxydatif responsable d'une augmentation de résistance des artéριοles afférentes entraînant des modifications hémodynamiques responsables d'hypoxie chronique (60) favorisant à son tour la glomérulosclérose, l'atrophie tubulaire et la fibrose tubulo-interstitielle (61,62).

L'étude de O'Sullivan et al parue en 2017 (63) retrouve ces mêmes mécanismes, et explore les interactions complexes entre génétique, environnement et dysfonction cellulaire responsable de ces changements.

Notre étude ne retrouve pas d'association indépendante entre le delta du DFG (CKD-EPI) et l'âge, probablement car notre population est trop petite et la moyenne d'âge de nos patients est très élevée.

2. Événements Cardio-Vasculaires (MACE)

Les résultats de notre étude sont en accord avec la littérature internationale. En effet l'analyse univariée retrouve une association statistiquement significative (p à 0,02) entre le delta du DFG CKD-EPI et la survenue d'événements cardio-vasculaires entre les deux hospitalisations. Ces résultats sont ensuite confirmés dans l'analyse multivariée (HR 0,996, IC 95% [0,995-0,997], $p < 0,05$).

De nombreuses études montrent ainsi une association indépendante et forte entre le déclin du DFG et la survenue d'événements cardiovasculaires (13,14,64–74).

L'étude de Shlipak et al (64) a étudié le lien entre déclin rapide du DFG ($>3\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{an}$) et le risque de survenue d'événements cardiovasculaire dans une population âgée. L'étude montre que l'incidence des événements cardiovasculaires est significativement plus élevée parmi les patients présentant un déclin rapide du DFG ($p < 0,001$). En analyse multivariée le déclin rapide du DFG est significativement associé à l'insuffisance cardiaque (HR 1,32 ; IC 95%

1,13-1,53), à l'infarctus du myocarde (HR 1,48 ; IC 95% 1,21-1,83) et aux artériopathies périphériques (HR 1,67 ; IC 95% 1,02-2,75). Ces résultats sont identiques avec ou sans IRC sous-jacente.

Selon Turin et al (66) les patients présentant un déclin rapide du DFG (>5 ml/min/1,73m²/an) auraient un risque d'infarctus du myocarde augmenté de 31% et un risque d'AVC augmenté de 29% par rapport aux patients ayant une stabilité du DFG.

Plus récemment, l'étude de George Lekha et al (71) publiée en 2017 identifie l'insuffisance cardiaque comme un risque élevé de déclin rapide du DFG (>5 ml/min/1,73m²/an) avec 22% versus 8,5% de déclineurs rapides parmi des patients présentant ou non une insuffisance cardiaque et une incidence d'IRC augmentée (69/1000 patients/an contre 14,5/1000 patients/an respectivement) parmi une population de 3 570 865 vétérans américains, âgés de 68 ans en moyenne, avec un DFG de base \geq 60 ml/min/1,73m².

Enfin les résultats de Guo et al (74) parus en 2018 montrent qu'un déclin annuel du DFG est associé de façon significative avec un sur-risque de maladie cardiovasculaire, quelle que soit la fonction rénale de base. L'étude ne retrouve cependant pas cette association parmi les patients ayant une augmentation annuelle du DFG.

3. Insuffisance rénale aiguë

L'étude de Ishani et al (25) réalisée dans une population de patients hospitalisés âgés (âge moyen 79 ans) retrouve un risque plus élevé d'évolution vers une insuffisance rénale chronique (IRC) stade terminal chez les patients ayant présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë (IRA) sur IRC (HR 41,2 ; IC 95% [34,6-49,1]), en comparaison avec les patients présentant une IRA sans IRC sous-jacente (HR 13,0 ; IC 95% [10,6-16]), et ceux présentant une IRC sans IRA (HR 8,4 ; IC 95% [7,4-9,6]). Cela suggère que les épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë peuvent accélérer l'évolution de l'insuffisance rénale chronique et être responsable d'un déclin plus rapide du DFG. Nos résultats sont concordants avec les études (75,76).

L'étude de Horne et al (77) montre que l'insuffisance rénale aiguë est associée au déclin de la fonction rénale à 3 ans avec une différence moyenne de 8 ml/min/1,73m² (p=0,003) entre les patients exposés à un épisode d'insuffisance rénale aiguë et ceux non exposés.

L'explication physiopathologique viendrait de l'effet cumulatif de la répétition des épisodes d'IRA chez la personne âgée, responsable d'une altération progressive de la structure glomérulaire du rein, favorisant l'apparition d'une glomérulosclérose responsable du déclin progressif de la fonction rénale (78).

Les études (79,80) ont aussi montré que moins de la moitié des patients âgés de 65 ans et plus retrouvaient leur fonction rénale de base après un épisode d'insuffisance rénale aiguë (période de suivi moyen de 8 ans).

4. Score GIR

Notre étude retrouve une association significative en analyse univariée, entre le delta du DFG (CKD-EPI) et le score GIR. Cette association n'est pas confirmée en analyse multivariée. Aucune donnée dans la littérature ne s'est intéressée à cette association, que cela soit avec le score GIR ou une autre échelle d'autonomie, jusqu'à présent.

5. Total du score de Charlson

L'analyse multivariée de notre étude montre une association indépendante entre le total du score de Charlson (10) et le delta du DFG selon CKD-EPI.

Dans la littérature, deux études dont celle de Perkins et al (14,81) retrouvent une association entre le déclin du DFG et le total du score de Charlson (9) mais uniquement en analyse univariée. A notre connaissance, notre étude est donc la première à confirmer cette association en analyse multivariée.

Il semble qu'aucune association indépendante ne soit retrouvée entre le delta du DFG et l'un des index de comorbidité connus.

b. Autres facteurs de risque identifiés dans la littérature

Plusieurs facteurs de risque semblent associés à la variation de la fonction rénale et n'ont pas pu être mis en évidence dans notre population.

De nombreuses études retrouvent une association significative entre le sexe et le delta du DFG. Le sexe masculin serait un facteur de risque significatif de déclin de la fonction rénale (82), voire même de l'accélération du déclin du DFG, notamment dans l'IRC stade 3 (1,39 pour les hommes vs 0,88 ml/min/1,73m²/an pour les femmes) (50). Ce que confirme Qin et al (83) avec un risque relatif de présenter un déclin rapide de la fonction rénale (>5ml/min/1,73m²/an) supérieur chez l'homme (OR 1,60, IC 95% [1,01-2,54]).

Notre étude ne s'est pas intéressée à la présence d'une hypertension artérielle chez les patients inclus du fait d'un manque de donnée trop important dans les dossiers médicaux. Or l'hypertension artérielle apparaît comme un facteur de risque majeur associé à la variation du DFG à travers la littérature. De nombreuses études identifient l'hypertension comme un facteur prédictif de déclin du DFG (13,17,20,43,83–85).

Les études (65,84–87) montrent que la pression artérielle systolique et la pression artérielle moyenne sont associées au déclin du DFG, avec une relation en forme de U. Ainsi une augmentation de 10 mmHg de la systolique et de la pression moyenne serait associée à un déclin du DFG de 0,13 et 0,15 ml/min/an respectivement (p<0,001). La pression artérielle systolique serait la plus fortement liée au déclin rapide du DFG (augmentation de 14% du risque de déclin rapide du DFG (≥ 3 ml/min/an) pour 10mmHg, p<0,01). Cependant il semblerait qu'un contrôle trop strict de l'hypertension (<140/90) soit lui aussi en lien avec un déclin du DFG probablement expliqué par une altération de la perfusion rénale (23,87). L'association avec la pression artérielle diastolique est quant à elle retrouvée dans très peu d'études (84).

Le diabète apparaît lui aussi comme un facteur de risque essentiel de déclin du DFG dans la littérature (13,14,20,43,88) avec un déclin du DFG estimé à 2,7 ml/min/1,73m²/an (IC 95% 2,3–3,1) chez les hommes diabétiques versus 2,1 ml/min/1,73m²/an (IC 95% 1,8–2,5) chez les femmes diabétiques. Et 1,4 ml/min/1,73m²/an (IC 95% 1,2–1,6) versus 0,8 ml/min/1,73m²/an (IC 95% 0,6–1,0) chez les hommes et femmes non diabétiques respectivement (82). Selon l'étude de Hadjadj et al (89) il n'y aurait pas de différence significative de déclin du DFG entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Le recueil de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) n'a pas été possible dans nos analyses, en raison du grand nombre de données manquantes. Cette variable est fréquemment associée au déclin du DFG (83,90–92). Un IMC élevé (≥ 30) serait un facteur de risque indépendant de déclin du DFG (83,91,92). Une étude dont la population est comparable à la nôtre (93) (378 patients inclus, âge moyen 88 ans, DFG moyen 59 ml/min/1.73m²) ne retrouve cependant pas de lien significatif entre le poids et le déclin du DFG entre 85 et 88 ans.

La thèse du docteur Farlet (11) avait mis en évidence une association indépendante entre l'hémoglobinémie lors de la première hospitalisation et le déclin rapide (≥ 5 ml/min/1,73m²/an) de la fonction rénale chez les patients hospitalisés en gériatrie. Cette association identifiée dans la littérature (84,94–99) n'est pas retrouvée dans notre étude.

L'hypoalbuminémie, définie par l'HAS comme un taux inférieur à 35 g/l (100), serait un facteur associé au déclin du DFG selon la littérature (95,99,101,102). Il est estimé qu'une perte de 0,5 g/dl d'albuminémie serait associée à une variation du DFG annuel de -0,55 ml/min/1,73m² ($p < 0,001$) (103), s'expliquant par son rôle antioxydant (104) et par son effet sur la pression oncotique (105).

Concernant la fonction rénale de base, les résultats des études restent très controversés. Certaines études, dont la thèse du docteur Farlet (11), s'accordent à montrer qu'un DFG de base bas serait un facteur de risque significatif de déclin rapide du DFG, probablement en lien avec des modifications de la perfusion rénale (17,106). L'étude de Hemmelgarn et al (82) montre que plus les patients présentent un stade d'insuffisance rénale chronique avancé, plus ils présentent un déclin rapide du DFG (-0,6 vs -1,1 vs -1,8 ml/min/1,73m²/an chez les femmes et -1,1, -1,9 et -2,0 ml/min/1,73m²/an chez les hommes, pour les stades d'IRC 2, 3 et 4 respectivement).

A l'inverse l'étude de Li et al (53) montre une décroissance linéaire du DFG avec le temps chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique tous stades confondus.

Enfin selon Baba et al (15) un DFG de base élevé serait lié à une décroissance plus rapide et un DFG de base bas serait lié à un déclin plus faible. Ainsi le déclin du DFG serait similaire chez des patients jeunes et âgés avec des DFG de base identiques.

D'après plusieurs études il est admis que la fonction rénale de base diminue avec l'âge, ce qui signifie selon cette étude que la décroissance du DFG devrait être plus basse chez des patients âgés. Cela va à l'encontre de nos résultats puisque nous enregistrons un déclin moyen du DFG supérieur à la population générale.

B. CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE

1) RELATION ENTRE DELTA DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET MORTALITÉ

Le critère de jugement secondaire de notre étude était d'étudier la relation entre la variation du DFG (CKD-EPI) et la mortalité. Cette association n'était pas confirmée par l'analyse multivariée selon Cox, probablement par manque de puissance de notre étude.

L'étude de Perkins et al (14) met en évidence un sur-risque de mortalité chez les patients ayant un déclin ou une hausse du DFG (CKD-EPI) comparativement à ceux ayant un DFG stable.

Une première étude de Turin et al (18) montre que les patients ayant une augmentation ou une diminution de leur DFG (CKD-EPI) sont plus à risque de mortalité que les patients ayant un DFG stable (HR 2,20 et 1,52 pour une augmentation ou une diminution du DFG (CKD-EPI) \geq 5 ml/min/1,73m²/an respectivement). Ces auteurs retrouvent des résultats similaires dans une seconde étude (107), à savoir qu'un changement important de la fonction rénale sur une année (minimum 25% de baisse ou de hausse du DFG) est associé de façon significative avec une augmentation du risque de mortalité (HR 1,89, IC 95% [1,83-1,95] et HR 1,51, IC 95% [1,46-1,56], (p<0,05), respectivement).

Une autre étude (108) confirme les résultats de Perkins et Turin en montrant une association en forme de U entre les modifications (hausse ou baisse) du DFG au fil du temps et la mortalité.

L'association qui pourrait sembler paradoxale entre l'augmentation du DFG, qui signe donc une amélioration de la fonction rénale, et l'augmentation de la mortalité n'est cependant pas retrouvée dans toutes les études et ne fait pas encore l'unanimité (23,74). Selon une étude (24) menée sur 18 874 vétérans américains, l'augmentation du DFG se traduirait par une augmentation de la mortalité par infections liées aux soins (HR 1,49, IC 95% [1,03-2,17], p=0,04).

A l'inverse les études s'accordent à dire qu'un déclin annuel du DFG est associé de façon significative avec un sur-risque de mortalité toutes causes confondues (68,93,109,110) quelle que soit la fonction rénale de base (22,74). Une méta-analyse réalisée en 2014 sur 1,7 millions de participants, montre une association forte et indépendante entre le déclin du DFG et le sur-risque de mortalité (111).

Cet impact négatif sur le pronostic serait particulièrement important chez les patients présentant un déclin rapide du DFG (CKD-EPI) ($> 3 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{an}$) (HR 1,53, IC 95% [1,29-1,82], $p=0,003$) (13,22,23,67).

Une étude (24) montre que comparativement à ceux ayant un déclin faible du DFG (-5 à $0 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{an}$), les patients présentant un déclin modéré (-10 à -5) ou rapide (≥ -10) ont un risque de mortalité supérieur (HR 1,06, IC 95% [1,00-1,11], $p=0,03$ et HR 1,11, IC 95% [1,04-1,18], $p=0,001$, respectivement). Il existerait ainsi un lien entre la vitesse de déclin du DFG et l'augmentation du risque de décès (111,112). L'étude de Rein et al (21) retrouve une association indépendante entre mortalité et vitesse de déclin du DFG (CKD-EPI) (HR 1,32, IC95% [1,03-1,70], $p=0,032$), ce qui fait du déclin rapide de la fonction rénale un marqueur indépendant du risque de décès.

Selon une autre étude (113) une diminution du DFG de $-10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ serait liée à un sur-risque de mortalité cardio-vasculaire estimé à 9,3% (IC 95% [4,3-14,6]), et à un sur-risque de mortalité toutes causes confondues estimé à 3,0% (IC 95% [0,0-6,7]). Le risque relatif serait supérieur parmi une population ayant un DFG inférieur à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, puisque cette même diminution serait responsable d'un sur-risque de mortalité cardiovasculaire estimé à 1,29 (IC 95% [1,06-1,55]) et d'un sur-risque de mortalité toutes causes confondues estimé à 1,22 (IC 95% [1,06-1,39]).

2) FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS À LA MORTALITÉ

a. Facteurs de risque identifiés dans notre étude

Parmi nos quatre modèles d'analyses multivariées, tous montrent une association indépendante ($p < 0,05$) entre la mortalité et la survenue d'événements cardio-vasculaires, la présence d'une maladie rhumatologique, le total du score de Charlson ou la variation et le delta d'albuminémie (soit en g/l, soit en %/an).

1. Événements cardio-vasculaires (MACE)

Les différentes études s'accordent à identifier une association statistiquement significative entre la survenue d'événements cardiovasculaires (MACE) et la mortalité (13).

Selon Sumida et al (24) ce risque de mortalité cardio-vasculaire serait d'autant plus important que le déclin du DFG serait grand. En effet l'étude montre que comparativement à ceux ayant un déclin faible du DFG (-5 à 0 ml/min/1,73m²), les patients présentant un déclin modéré (-10 à -5) ou rapide (≥ -10) ont un risque de mortalité cardiovasculaire supérieur (HR 1,11, IC 95% [1,01-1,23] et HR 1,13, IC 95% [1,00-1,27], $p < 0,05$, respectivement).

Des résultats similaires sont retrouvés par Rifkin et al (22) qui mettent en évidence une association significative entre le déclin rapide du DFG (>3 ml/min/1,73m²/an) et un risque élevé de mortalité cardiovasculaire (HR 1,70, IC 95% [1,40-2,06]), quel que soit la fonction rénale de base, dans une population de patients âgés.

Ainsi que dans l'étude de Rein et al (21) qui montre une association indépendante en régression multivariée avec modèle de Cox, entre vitesse de déclin du DFG (CKD-EPI) et mortalité (HR 1,20, IC95% [1,01-1,43], $p = 0,038$) suite à la survenue d'événements cardiovasculaires.

2. Maladie Rhumatologique

L'étude de la littérature ne retrouve pas d'association clairement définie entre l'item « Maladie rhumatologique » du score de Charlson mis à jour (Annexe 3) (10) et la mortalité, chez les patients ayant une variation de leur fonction rénale.

L'item « Maladie rhumatologique » du score de Charlson regroupe les pathologies telles que le lupus érythémateux disséminé (LED), la polymyosite, les connectivites, la pseudopolyarthrite rhizomélique et la polyarthrite rhumatoïde (9,10).

Les atteintes glomérulaires du LED sont connues (114) et présentent une classification (115). Les atteintes seraient de nature auto-immune. Des auto-anticorps se fixeraient sur des antigènes circulants formant des complexes immuns précipitants. La précipitation glomérulaire et vasculaire serait à l'origine de dépôts responsables d'une inflammation généralisée, d'une vascularite et d'une glomérulonéphrite. Le tout responsable d'une glomérulosclérose et d'une fibrose interstitielle.

L'étude de Barber et al (116) suggère un lien entre mortalité et lésions vasculaires rénales du lupus, mais manque de puissance pour conclure (seulement 161 patients).

Une étude (117) montre que parmi les hospitalisations de patients atteints de LED, les causes rénales représentent 4,91% des motifs. Les infections et les atteintes cardiaques représentent respectivement 38,18% et 12,04% des causes de décès.

L'étude d'Hermansen et al (118) montre que les patients atteints de LED sont plus à risque de mortalité cardiovasculaire (HR 2,0, IC 95% [1,4–2,9]). De plus le risque de mortalité cardiovasculaire est plus important chez les patients présentant une néphropathie lupique que chez les patients présentant un lupus érythémateux disséminé sans atteinte rénale (HR 7,8, IC95% [3,0-20] et HR 1,6, IC95% [1,1-2,5], respectivement). Selon l'étude, la néphropathie lupique augmenterait ainsi de plus de quatre fois le risque de mortalité cardiovasculaire (HR 4,9, IC 95% [1,8-13,7], p=0,002).

La polyarthrite rhumatoïde fait également partie des pathologies systémiques avec atteintes rénales. Les mécanismes physiopathologiques de ces atteintes sont connues de la littérature et sont principalement des glomérulopathies et de l'amylose (119).

Les études (120–122) montrent que l'incidence d'une fonction rénale réduite et le risque de développer une insuffisance rénale chronique sont plus élevés parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Une étude (121) met en évidence que la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est deux fois supérieure chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde que dans la population générale ; et identifie la présence d'une insuffisance rénale chronique comme un facteur de risque de mortalité.

Cette association reste cependant controversée puisque dans une autre étude (123) la polyarthrite rhumatoïde n'est pas associée avec un sur-risque de mortalité cardiovasculaire ni de mortalité en général dans les 5 ans chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique terminale (HR 0,95, IC95% [0,74-1,22] et HR 1,09, IC95% [0,94-1,27], respectivement).

L'association indépendante, mise en évidence dans notre étude, entre l'item « Maladie rhumatologique » du score de Charlson mis à jour et la mortalité, pourrait peut-être s'expliquer par les atteintes rénales cumulées des traitements néphrotoxiques reçus par les patients au cours de leur vie.

Parmi ces traitements la prise d'AINS est la plus classique dans le cadre des maladies rhumatologiques. Les effets secondaires des AINS sur la fonction rénale sont connus (124) et selon la littérature ils seraient responsable d'une majoration des atteintes rénales notamment chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (121,122,125).

L'étude de Möller et al (126) menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde montre ainsi que l'utilisation d'AINS est un facteur prédictif indépendant d'accélération du déclin de la fonction rénale chez les patients présentant un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m².

Nous n'avons pas relevé la présence d'AINS dans notre recueil de données car ils étaient en général peu prescrits dans notre population d'étude et supprimés dès l'entrée dans le service.

3. Total du score de Charlson

Les résultats de notre étude établissant un lien entre le total du score de Charlson et la mortalité sont en accord avec les données de la littérature. Cependant la majorité des études utilisent la version originale (9) alors que notre étude utilise une version mise à jour de l'index de comorbidités selon Charlson (10) (Annexe 3).

Une première étude (127) réalisée en 2002 a évalué trois index de comorbidités chez des patients atteints d'IRC stade terminal, celui de Charlson (version originale) s'est révélé être le plus discriminant des trois et présentant une bonne corrélation avec le risque de mortalité dans cette population. Une seconde étude (128) réalisée en 2003 a validé l'utilisation du score de Charlson (version originale) comme index de comorbidité efficace pour prédire la mortalité chez des patients atteints d'IRC stade terminal.

Plus récemment l'étude de Perkins et al (14), réalisée sur des patients âgées atteints d'IRC stade 3a à 5, a elle aussi mis en évidence une association indépendante entre mortalité et total élevé du score de Charlson (version originale) en analyse multivariée avec modèle de Cox.

Cependant l'étude de McArthur et al (129) parue en 2018 a montré que les indices de comorbidité existants (dont le score de Charlson d'origine) n'ont pu prédire avec exactitude la mortalité sur une période d'un an dans une population de patients atteints d'insuffisance rénale chronique (patients greffés, dialysés ou présentant une IRC stade 3b ou plus).

4. Variation et Delta de l'albuminémie

Les résultats de nos analyses statistiques n'ont pas montré de lien significatif entre la mortalité et le taux d'albuminémie qui était en moyenne de $35,1 \pm 4,5$ g/l lors de la première hospitalisation, soit juste au-dessus de la limite du seuil de dénutrition défini par l'HAS (100). Cependant nos analyses ont montré une association indépendante ($p < 0,05$) entre la mortalité et la variation d'albuminémie (g/l), ou le delta d'albuminémie (%/an) selon les modèles. Il s'agissait pourtant d'une variation assez modeste de $-1,3 \pm 5,4$ g/l entre les deux hospitalisations, correspondant à un delta de -4 ± 22 %/an.

Ce lien entre mortalité et variation (ou delta) d'albuminémie apparaît peu dans la littérature. Seul l'étude de Mutser et al (130), réalisée sur 700 patients débutant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, montre une association entre le déclin de l'albuminémie et une augmentation du risque de mortalité. Selon l'étude une diminution de 1 g/dl de l'albuminémie serait associée avec une augmentation de 47% du risque de décès chez les patients hémodialysés et de 38% chez ceux bénéficiant d'une dialyse péritonéale (HR 1,47, IC95% [1,07-2,00]). Grâce aux scores nutritionnels, l'étude attribue ce sur-risque de mortalité à l'effet des mécanismes inflammatoires plutôt qu'à une éventuelle dénutrition.

Nos résultats sont en accord avec cette hypothèse puisque notre taux moyen d'albuminémie lors de la première hospitalisation est au-dessus du seuil de dénutrition et peu de nos patients souffrent d'insuffisance hépatique (Tableau 1b.). Une cause inflammatoire pour expliquer cette diminution d'albuminémie semble la plus vraisemblable.

La majorité des études réalisées se sont principalement intéressées au taux d'albuminémie.

L'une d'elles (131) a été réalisée sur une population âgée en moyenne de 73 ans avec un suivi de 7 ans. Parmi plusieurs facteurs elle a permis d'identifier une association indépendante entre la mortalité et l'hypoalbuminémie quelle que soit la fonction rénale de base.

Les études suivantes ont confirmé cette association, notamment avec une mortalité de cause cardio-vasculaire, chez les patients atteints d'IRC tous stades confondus (132). Selon les auteurs ce risque de mortalité serait lié à l'effet combiné de la malnutrition et de l'inflammation. Des résultats similaires sont retrouvés chez les patients atteints d'IRC stade terminal en cours de dialyse (133,134).

b. Autres facteurs de risque identifiés dans la littérature

La thèse du docteur Farlet (11) retrouvait une association indépendante entre la mortalité et la valeur du DFG moyen lors de la première hospitalisation (équivalente à la fonction rénale de base). Notre étude retrouve également cette association en analyse univariée mais n'est pas confirmée en analyse multivariée.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs études comme la méta-analyse de Matsushita et al (135) qui révèle une association significative et indépendante entre le DFG estimé et le risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité cardio-vasculaire. Elle met en évidence une augmentation exponentielle du risque de mortalité pour les DFG les plus bas. Comparativement à un DFG de 95 ml/min/1,73m², le sur-risque de mortalité (HR) est estimé à 1,18 (IC 95% [1,05-1,32]) pour un DFG de 60 ml/min/1,73 m² ; à 1,57 (IC95% [1,39-1,78]) pour un DFG de 45 ml/min/1,73 m² ; et à 3,14 (IC95% [2,39-4,13]) pour un DFG de 15 ml/min/1,73 m². Une association similaire est observée pour des DFG supérieurs à 105 ml/min/1,73m². On retrouve des résultats semblables dans d'autres études (113,136–143).

Le fait que nous ne retrouvions pas cette association dans notre étude peut s'expliquer par le faible nombre de patients inclus et par un suivi beaucoup plus court, comparativement aux études citées ci-dessus. Et par la différence de population étudiée comparativement à la thèse du docteur Farlet, qui avait concerné uniquement les patients présentant un déclin rapide du DFG (>5 ml/min/1,73m²/an), sélectionnant ainsi les patients potentiellement plus fragiles.

Les autres facteurs précédemment identifiés dans la littérature comme étant associés à la variation du DFG, sont pour certains également associés à la mortalité, comme le sexe masculin (14), le diabète de type 2 (13,113), l'IMC élevé (90,91), l'hypertension (144,145), l'anémie (84,146) et l'insuffisance rénale aiguë (14,75,76,147,148).

III. LIMITES DE L'ÉTUDE

La première limite de notre étude est en lien avec les caractéristiques de notre étude, monocentrique, rétrospective, à recrutement uniquement hospitalier. Elle rassemble des patients particulièrement fragiles et porteurs de nombreuses comorbidités. Elle est de ce fait non généralisable à l'ensemble des patients âgés.

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients, dont certains ont été exclus en raison des données manquantes, pouvant créer un biais de sélection.

Un second biais possible de sélection est en lien avec la nécessité de deux valeurs de DFG pour définir une variable : nous avons inclus des patients hospitalisés à au moins deux reprises en unité aigue de gériatrie, avec un intervalle compris entre 6 et 12 mois. Les patients décédés dans cet intervalle ont donc été exclus, ce qui pourrait biaiser notre étude de mortalité.

Ensuite notre étude n'inclut que 312 patients et nous avons un suivi moyen de 505 jours contrairement à la majorité des études réalisées sur de grandes populations et proposant un suivi sur plusieurs années. Notre suivi court est-il suffisant pour pouvoir apprécier correctement l'évolution de la fonction rénale et la mortalité sur le long terme ?

Une autre limite de l'étude est due au choix de l'équation CKD-EPI. Comme nous l'avons vu précédemment celle-ci permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) donnant ainsi une estimation de la fonction rénale. Bien que l'équation CKD-EPI soit validée, elle reste moins précise que la mesure de l'inuline, considérée comme le gold standard, ou la mesure d'autres marqueurs comme la cystatine C. Cependant ces dernières ne sont pas disponibles en routine dans les laboratoires, notamment pour des questions de coût.

Enfin notre étude a été réalisée en milieu hospitalier a contrario de la plupart des études. Notre population étant particulièrement fragile nous pouvons supposer que le motif d'hospitalisation influe sur la mortalité mais aussi sur la fonction rénale mesurée. Bien que nous ayons tenté de pallier ce problème en utilisant la valeur de créatininémie de fin d'hospitalisation, le délai de récupération de la fonction rénale de base a-t-il était suffisant ?

Une collaboration avec les médecins libéraux aurait pu s'avérer nécessaire pour étudier les valeurs de créatininémie en ambulatoire, permettant ainsi d'obtenir une valeur précise de la fonction rénale de base du patient avant son hospitalisation, mais aussi d'évaluer l'éventuelle récupération de cette fonction rénale de base à distance de son hospitalisation.

Pour finir, la protéinurie et plus précisément l'albuminurie, n'ont pas été prises en compte dans notre étude contrairement aux recommandations KDIGO 2012 (8). Cette mesure n'étant pas effectuée en routine chez les patients hospitalisés en gériatrie, nous n'avons pas pu l'intégrer dans les variables à analyser. Plusieurs études montrent pourtant que la cinétique du DFG seul ne suffit pas, la progression de l'insuffisance rénale pour un DFG donné étant d'autant plus élevée que l'albuminurie augmente (85,139,149–151), tout comme le risque de complication cardiovasculaire (139,149–152) et de mortalité (113,135–137,139).

IV. PERSPECTIVES

Comme nous venons de le voir notre étude présente quelques limites. Pour tenter d'y pallier, une étude réalisée de façon prospective, comprenant l'inclusion d'une plus grande population d'étude, en multicentrique, avec un suivi plus long et intégrant la mesure de la protéinurie en cours d'hospitalisation, pourrait être nécessaire pour confirmer nos résultats. Nous pourrions de plus effectuer cette étude en collaboration avec les médecins généralistes libéraux de façon à analyser les valeurs de DFG de base des patients et suivre l'évolution de leur fonction rénale en ambulatoire.

Notre étude met en évidence que le suivi de la fonction rénale est indispensable, particulièrement chez les sujets âgés présentant des comorbidités. La mesure du débit de filtration glomérulaire à un instant donné n'a de sens que si elle est analysée en tenant compte de l'évolution générale de la fonction rénale. Les études montrent qu'il est plus important d'observer la vitesse de variation de la fonction rénale plutôt que sa valeur absolue à un instant donné car elle constitue un meilleur facteur prédictif indépendant de morbi-mortalité (23,153,154).

L'intérêt d'une bonne coordination avec la médecine de ville se justifie donc à toutes les étapes pré et post-hospitalisation, pour connaître la valeur de la fonction rénale de base du patient hospitalisé, mais aussi pour le suivi de la cinétique du DFG dans le temps et dans la prévention de la morbi-mortalité. Un suivi rapproché des patients les plus à risque et un contrôle strict des facteurs prédictifs de variation du DFG, notamment le facteur iatrogène, s'avèrent essentiels.

Une surveillance accrue de la fonction rénale des patients permettrait ainsi de réduire les risques de complications et les coûts engendrés par l'insuffisance rénale chronique qui évolue de manière silencieuse (155).

Pour finir notre étude ne s'est pas intéressée aux fonctions cognitives des patients. Pourtant quelques études révèlent que la décroissance de la fonction rénale et l'évolution de l'IRC vers le stade terminal sont associées avec un déclin des fonctions cognitives, que cela soit la mémoire verbale, visuelle ou d'apprentissage (156). Cela serait d'autant plus vrai chez les

patients âgés ayant un déclin sévère du DFG (>20%/an), leur risque de déclin cognitif serait plus important que chez les patients ayant un DFG stable (HR 1,33 ; IC95% [1,08-1,72]) (157). Des résultats similaires sont observés entre la baisse de la fonction rénale de base et le déclin des scores ADL et IADL ($p=0,01$) chez les sujets de plus de 65 ans (158).

A l'inverse l'étude de Van Pottelbergh et al (93) ne retrouve pas de lien significatif entre la fonction rénale de base, le déclin du DFG ou la combinaison des deux avec les scores MMSE, ADL et GDS entre 88 et 90 ans.

Il pourrait être intéressant dans une prochaine étude d'analyser l'association potentielle entre le déclin du DFG et le déclin des fonctions cognitives.

CONCLUSION

Cette étude analytique observationnelle et rétrospective, réalisée dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers chez des patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015, est la première à quantifier la variation de la fonction rénale chez le sujet âgé hospitalisé à répétition.

Bien qu'il existe encore de nombreuses controverses sur le choix de l'équation la plus adaptée pour la mesure de la fonction rénale nous avons choisi d'utiliser l'équation CKD-EPI comme recommandé par l'étude clinique KDIGO 2012 et la HAS.

Notre étude a permis de mettre en évidence une évolution de la fonction rénale majoritairement en déclin chez les patients âgés hospitalisés en gériatrie.

Nous avons ainsi quantifié un déclin moyen du DFG selon CKD-EPI de 3,2 ml/min/1,73m²/an.

Au vu de la littérature la vitesse de ce déclin semble majorée comparativement à la population générale mais aussi à la population âgée ambulatoire.

Nous pouvons donc supposer que le déclin du DFG est plus important chez ces patients âgés hospitalisés, du fait de leurs nombreuses comorbidités et donc d'une fragilité supérieure aux patients ambulatoires.

Nos analyses statistiques ont aussi montré une association indépendante entre le delta du DFG selon CKD-EPI et deux facteurs connus de la littérature, à savoir la survenue d'événements cardio-vasculaires entre deux hospitalisations et l'existence d'une insuffisance rénale aiguë. Cependant à notre connaissance notre étude est la première à confirmer cette association avec le score total de l'index de comorbidités selon Charlson établi lors de la première hospitalisation.

Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer nos résultats.

ANNEXES

ANNEXE 1

Définition Insuffisance Rénale Chronique selon KDIGO 2012

<http://www.kidney-international.org>

© 2013 KDIGO

CURRENT CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) NOMENCLATURE USED BY KDIGO

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health and CKD is classified based on cause, GFR category, and albuminuria category (CGA).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk.

ANNEXE 2

Définition Insuffisance Rénale Aiguë selon KDIGO 2012

- Une augmentation de la créatinine de $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ sur une période de 48h, ou
- Une augmentation de la créatinine de ≥ 1.5 fois la valeur de base sur une période de 7 jours, ou
- Une diminution de la diurèse de $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ sur 6h.

L'atteinte de l'IRA est classifiée en 3 stades:

Stade	Créatinine	Diurèse
1	1.5-1.9 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ pour 6-12h
2	2.0-2.9 x la <u>baseline</u>	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ pour $\geq 12\text{h}$
3	3.0 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ou Début de l'épuration extra-rénale ou Chez patient < 18 ans, diminution du DFGe $< 35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ pour $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$

ANNEXE 3

Score de l'index de comorbidité selon Charlson

Comorbid conditions ^{a,b}	cCCI weights	uCCI weights
Myocardial infarction	1	0
Congestive heart failure	1	2
Peripheral vascular disease	1	0
Cerebrovascular disease	1	0
Dementia	1	2
Chronic pulmonary disease	1	1
Rheumatic disease	1	1
Peptic ulcer disease	1	0
Mild liver disease	1	2
Diabetes without chronic complication	1	0
Diabetes with chronic complication	2	1
Hemiplegia or paraplegia	2	2
Renal disease	2	1
Any malignancy without metastasis	2	2 ^c
Leukemia	2	
Lymphoma	2	
Moderate or severe liver disease	3	4
Metastatic solid tumour	6	6
AIDS (excluded asymptomatic infection)	6	4
Maximum comorbidity score	33	24

cCCI : indice de comorbidité classique de Charlson (9)

uCCI : indice de comorbidité de Charlson mis à jour (10)

AIDS : Syndrome d'Immuno-Déficiences Acquis

ANNEXE 4

Les autres formules de calcul du DFG

D'autres formules de calcul basées sur la clairance de la créatinine existent, comme l'équation BIS 1 qui ne prend pas en compte l'origine ethnique. Selon certaines études l'équation BIS 1 serait plus adaptée que MDRD et CKD-EPI pour l'estimation du DFG dans une population caucasienne âgée de 85 ans d'âge moyen, particulièrement en cas de maladie rénale chronique stade 1 à 3 (159,160).

A l'inverse l'équation CKD-EPI serait supérieure aux équations Japonaise, CAPA et BIS dans une population âgée (161).

Des équations basées sur d'autres marqueurs que la créatinine existe comme la cystatine C notamment. D'après les études les niveaux de cystatine C ne seraient affectés ni par l'âge ni par la masse musculaire, et la corrélation entre la cystatine C sérique et la clairance de l'inuline (gold standard) serait meilleure que la corrélation entre la créatininémie et la clairance de l'inuline (162,163). Cela ferait de la cystatine C un meilleur marqueur pour estimer le DFG chez les patients âgés (163,164). De plus selon Shlipak et al (165) la cystatine C serait un meilleur facteur prédictif de décès et d'évènement cardiovasculaire chez les patients âgés que la créatininémie.

Des équations utilisant à la fois la créatininémie et la cystatine C ont été créées (BIS 2) mais leur biais d'estimation du DFG se révèle supérieur à l'utilisation de la cystatine C seule (166). L'équation BIS 2 pourrait être utilisée pour estimer le DFG chez les patients de 70 ans et plus présentant une fonction rénale normale ou une IRC modérée (166).

L'utilisation de l'équation CKD-EPI utilisant à la fois la créatininémie et la cystatine C serait plus fiable que l'équation CKD-EPI utilisant un seul des deux marqueurs (161).

Malheureusement la mesure de la cystatine C n'est pas encore disponible en routine dans tous les laboratoires et sa mesure s'avère plus coûteuse que celle de la créatininémie.

RÉSUMÉ

Introduction : Le vieillissement de la population est un phénomène mondial. Il se traduit notamment par une augmentation de la prévalence des pathologies rénales, dont la maladie rénale chronique, qui touchait près de 3 millions de français en 2012.

L'objectif de l'étude était d'analyser l'évolution de la fonction rénale entre deux hospitalisations dans une population gériatrique, et les facteurs associés à la variation du débit de filtration glomérulaire (DFG), puis d'identifier les facteurs pronostiques dans cette population.

Méthode : Nous avons mené une étude analytique observationnelle, rétrospective, monocentrique, dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers sur une période de 2 ans. Tous les patients de 75 ans et plus, hospitalisés à au moins deux reprises, ont été inclus. Des variables socio-démographiques, cliniques, biologiques ont été analysées, dont les variations (différences des valeurs) et deltas (variations rapportées sur le temps) du DFG.

Résultats : 312 patients ont été inclus dont 63% de femmes, d'âge moyen $88 \pm 5,2$ ans. Le DFG moyen selon CKD-EPI était de $59,3 \pm 20,4$ ml/min/1,73m² et le déclin moyen de $3,2$ ml/min/1,73m²/an. Une association indépendante ($p < 0,05$) entre le delta du DFG selon CKD-EPI, la survenue d'événements cardio-vasculaires entre les deux hospitalisations, l'existence d'une insuffisance rénale aiguë lors de la première hospitalisation et le total du score de Charlson lors de la première hospitalisation, a été retrouvée.

Nous n'avons pas montré d'association entre la mortalité et le delta du DFG. Cependant une association indépendante ($p < 0,05$) entre la mortalité, et la survenue d'événements cardio-vasculaires, la présence de maladie rhumatologique, le total du score de Charlson, la variation d'albuminémie entre les deux hospitalisations (exprimée en valeur absolue en g/l ou rapportée au temps en %/an), a été observée.

Conclusion : Notre étude montre un déclin de la fonction rénale, chez les patients âgés hospitalisés à répétition, qui semble supérieur à celui observé en ambulatoire. Il existe une relation entre le delta du DFG (CKD-EPI), la survenue d'événements cardio-vasculaires entre deux hospitalisations, l'existence d'une insuffisance rénale aiguë et le total du score de Charlson lors de la première hospitalisation.

ABSTRACT

Introduction : Population ageing is a global phenomenon. It is reflected in an increase in the prevalence of kidney pathologies, including chronic kidney disease, which affected nearly 3 million French people in 2012.

The aim of this study was to assess the evolution of renal function between two hospitalizations in older population, and to identify predictors of the variation of the glomerular filtration rate (GFR). Prognostic factors were also be investigated in our population.

Method : We conducted an observational, retrospective and single center analytical study in the geriatric department of the University Hospital of Poitiers over a period of 2 years. All patients aged 75 years and older, hospitalized at least twice, were included consecutively. Socio-demographic, clinical and biological data were taken in account, including variations (differences in values) and deltas (variations over time) of GFR.

Results : 312 patients were included (women, 63% ; mean age $88 \pm 5,2$ years). Mean value of CKD-EPI GFR was $59,3 \pm 20,4$ ml/min/1,73m² and mean decline of renal function was 3,2 ml/min/1,73m²/year. Delta of CKD-EPI GFR was independently associated with the occurrence of cardiovascular events between 2 hospitalizations, existence of acute kidney injury during the first hospitalization and the total Charlson score during the first hospitalization. No association between mortality and the delta of GFR was established. However, an independent association between mortality, and occurrence of cardiovascular events, presence of rheumatological disease, the total Charlson score, and variations in serum albumin value have been observed.

Conclusion : Our study showed a decline of renal function of older patients who were re-hospitalized, that appeared to be accentuated compared to those in community setting. There was a relationship between the delta of CKD-EPI GFR, and occurrence of cardiovascular events between hospitalizations, existence of acute renal failure and the total Charlson score at first hospitalization.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. OMS. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. 2016. [cité le 31 mars 2019]. <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>
2. Organisation Mondiale de la Santé. OMS. Vieillissement et santé. [cité le 25 sept 2019]. <https://www.who.int/ageing/fr>
3. Eurostat. Structure et vieillissement de la population européenne. [cité le 31 mars 2019]. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing/fr#La_part_des_personnes_.C3.A2g.C3.A9es_continue_d.E2.80.99augmenter
4. Institut National de la Statistique et de l'Etude Economique. Population par âge – Insee. [cité le 31 mars 2019]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/>
5. Collège National des Enseignants de Gériatrie. Définition du vieillissement. 2009. <http://campus.cerimes.fr/geriatrie/poly-geriatrie.pdf>
6. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf
7. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 1;28(7):2167-79.
8. Andrassy KM. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Sept 3;84(3):622-3.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
10. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 15;173(6):676-82.
11. Farlet C. Facteurs prédictifs de mortalité chez les sujets âgés ayant un déclin rapide de la fonction rénale, hospitalisés dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers. [Thèse de Médecine] Poitiers : Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie; 2018.
12. Somme D, Lazarovici C, Dramé M, Blanc P, Lang PO, Gauvain JB, et al. The geriatric patient: Use of acute geriatrics units in the emergency care of elderly patients in France. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Jan;52(1):40-5.
13. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of Kidney Function Decline Associates with Mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov 1;21(11):1961-9.
14. 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*. 2011 Août;6(8):1879-86.

15. Baba M, Shimbo T, Horio M, Ando M, Yasuda Y, Komatsu Y, et al. Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects. *Plos One*. 2015 Jun 15;10(6):e0129036.
16. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(4):278-85.
17. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower Decline of Glomerular Filtration Rate in the Japanese General Population: A Longitudinal 10-Year Follow-Up Study. *Hypertens Res*. 2008 Mar;31(3):433-41.
18. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, Jong PE de, Farmer CKT, et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality. *Kidney Int*. 2013 Avr 1;83(4):684-91.
19. Wetzels JFM, Kiemeneij L a. LM, Swinkels DW, Willems HL, Heijer M den. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int*. 2007 Sept 1;72(5):632-7.
20. Kronborg J, Solbu M, Njølstad I, Toft I, Eriksen BO, Jenssen T. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromsø study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Sept 1;23(9):2818-26.
21. Rein P, Saely CH, Vonbank A, Boehnel C, Drexel H. Usefulness of Serial Decline of Kidney Function to Predict Mortality and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):215-21.
22. 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*. 2008 Nov 10;168(20):2212-8.
23. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, Owen A, Krum H, Wing LMH, et al. Rate of Change in Renal Function and Mortality in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1154-61.
24. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Jing J, et al. Association of Slopes of Estimated Glomerular Filtration Rate With Post-End-Stage Renal Disease Mortality in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease Transitioning to Dialysis. *Mayo Clin Proc*. 2016 Fév 1;91(2):196-207.
25. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute Kidney Injury Increases Risk of ESRD among Elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan 1;20(1):223-8.
26. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008 Avr 11;8(1):117.
27. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, Santo NGD. Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int*. 2006 Août 2;70(4):800-6.
28. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol*. 2017 Nov 1;49(11):1979-88.
29. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Août 1;6(2):257-63.

30. Ku E, Xie D, Shlipak M, Anderson AH, Chen J, Go AS, et al. Change in Measured GFR Versus eGFR and CKD Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul 1;27(7):2196-204.
31. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
32. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461.
33. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1941-51.
34. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk Implications of the New CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Compared With the MDRD Study Equation for Estimated GFR: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr 1;55(4):648-59.
35. 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*. 2009 May 5;150(9):604.
36. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang Y (Lucy), Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010 Sept 1;56(3):486-95.
37. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2013 Jan;61(1):57-66.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Fév;39(2 Suppl 1):S1-266.
39. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15;139(2):137.
40. Levey AS, Jong PE de, Coresh J, Nahas ME I, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011 Jul 1;80(1):17-28.
41. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950 May 1;29(5):496-507.
42. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976 Mars;31(2):155-63.
43. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Janv;41(1):1-12.
44. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038-47.

45. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol*. 2007 Jul;11(2):156-63.
46. Eriksen BO, Stefansson VTN, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC Nephrol*. 2017 Fév 28;18(1):77.
47. Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol*. 2014 Déc 1;27(6):635-41.
48. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(1):73-7.
49. Abdelhafiz AH, Brown SHM, Bello A, Nahas ME. Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both? *Nephron Clin Pract*. 2010;116(1):c19-24.
50. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006 Jan 2;69(2):375-82.
51. Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T, Martinez G, McCullough M, Passan D, et al. Age, Renal Perfusion and Function in Island-Dwelling Indigenous Kuna Amerinds of Panama. *Nephron*. 1999;82(2):131-8.
52. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, et al. Rate of Kidney Function Decline in Older Adults: A Comparison Using Creatinine and Cystatin C. *Am J Nephrol*. 2009;30(3):171-8.
53. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal Progression Trajectory of GFR Among Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012 Avr 1;59(4):504-12.
54. Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the Glomerular Filtration Rate: Truths and Consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009;120:419-28.
55. Weinstein JR, Anderson S. The Aging Kidney: Physiological Changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jul 1;17(4):302-7.
56. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and Physiological Changes of the Kidneys Including Changes in Glomerular Filtration Rate. *Nephron Physiol*. 2011;119(Suppl. 1):p1-5.
57. Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2008 Jun 1;294(6):F1265-72.
58. Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1417-24.
59. Sobamowo H, Prabhakar SS. Chapter Ten - The Kidney in Aging: Physiological Changes and Pathological Implications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Academic Press. 2017. [cité le 12 janv 2019]. p. 303-40. (Molecular Biology of Aging; vol. 146). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117316301235>
60. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl*. 2000 Avr;75:S22-26.

61. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan 1;17(1):17-25.
62. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF- β 1-independent mechanism. *Kidney Int.* 1997 Sept;52(3):637-47.
63. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Fév 1;28(2):407-20.
64. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Déc 1;20(12):2625-30.
65. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development Of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Prognosis in Essential Hypertensive Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jun 1;15(6):1616-22.
66. Turin TC, Jun M, James MT, Tonelli M, Coresh J, Manns BJ, et al. Magnitude of rate of change in kidney function and future risk of cardiovascular events. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:657-65.
67. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Déc 1;20(12):2617-24.
68. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Kronmal RA, Bleyer AJ, Gottdiener JS, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Avr;41(8):1364-72.
69. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Avr 1;18(4):1307-15.
70. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Arima H, Ärnlöv J, Cirillo M, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sept 1;5(9):718-28.
71. George Lekha K., Koshy Santhosh K.G., Molnar Miklos Z., Thomas Fridtjof, Lu Jun L., Kalantar-Zadeh Kamyar, et al. Heart Failure Increases the Risk of Adverse Renal Outcomes in Patients With Normal Kidney Function. *Circ Heart Fail.* 2017 Août 1;10(8):e003825.
72. Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, Zhao W, Johnson J, Hu G. Kidney function and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2014 Mai 1;85(5):1192-9.
73. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2004 Août;44(2):198-206.
74. Guo Yidan, Cui Liufu, Ye Pengpeng, Li Junjuan, Wu Shouling, Luo Yang. Change of Kidney Function Is Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases: Results From the Kailuan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Nov 6;7(21):e010596.
75. Wu V-C, Huang T-M, Lai C-F, Shiao C-C, Lin Y-F, Chu T-S, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int.* 2011 Déc 1;80(11):1222-30.

76. Li Q, Zhao M, Du J, Wang X et al. Outcomes of renal function in elderly patients with acute kidney injury. *Clin Interv Aging*. 2017 Jan 18. [cité le 14 janv 2019]. <https://www.dovepress.com/outcomes-of-renal--function-in-elderly-patients-with-acute-kidney-inju-peer-reviewed-fulltext-article-CIA>
77. Horne KL, Packington R, Monaghan J, Reilly T, Selby NM. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open*. 2017 Mar 1;7(3):e015316.
78. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am J Kidney Dis*. 2010 Juil 1;56(1):122-31.
79. Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Déc;23(12):3859-66.
80. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Août;52(2):262-71.
81. Wiener S, Kiziloz H, Dorin RP, Finnegan K, Shichman SS, Meraney A. Predictors of postoperative decline in estimated glomerular filtration rate in patients undergoing robotic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2014 Juil;28(7):807-13.
82. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int*. 2006 Juin 2;69(12):2155-61.
83. Qin X, Wang Y, Li Y, Xie D, Tang G, Wang B, et al. Risk factors for renal function decline in adults with normal kidney function: a 7-year cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Août;69(8):782-8.
84. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and Risk Factors for Kidney Disease Progression and Death Following Attainment of Stage 4 CKD in a Referred Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct 1;52(4):661-71.
85. Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *Am J Hypertens*. 2015 Sept 1;28(9):1150-6.
86. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Shlipak MG, Sarnak MJ, Fried LF, et al. Blood Pressure Components and Decline in Kidney Function in Community-Living Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens*. 2013 Août;26(8):1037-44.
87. Vaes B, Beke E, Truyers C, Elli S, Buntinx F, Verbakel JY, et al. The correlation between blood pressure and kidney function decline in older people: a registry-based cohort study. *BMJ Open*. 2015 Juin 1;5(6):e007571.
88. Hobeika L, Hunt KJ, Neely BA, Arthur JM. Comparison of the Rate of Renal Function Decline in NonProteinuric Patients With and Without Diabetes. *Am J Med Sci*. 2015 Déc 1;350(6):447-52.
89. Hadjadj S, Cariou B, Fumeron F, Gand E, Charpentier G, Roussel R, et al. Death, end-stage renal disease and renal function decline in patients with diabetic nephropathy in French cohorts of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Janv 1;59(1):208-16.

90. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sept;3(9):704-14.
91. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019 Janv 10;364:k5301.
92. Iseki K, Tokashiki K, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S. Proteinuria and decreased body mass index as a significant risk factor in developing end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol*. 2008 Oct 1;12(5):363-9.
93. Van Pottelbergh G, Den Elzen WP, Degryse J, Gussekloo J. Prediction of mortality and functional decline by changes in eGFR in the very elderly: the Leiden 85-plus study. *BMC Geriatr*. 2013 Juin;13(1):61.
94. Ohno M, Deguchi F, Izumi K, Ishigaki H, Sarui H, Sasaki A, et al. Correlation between Renal Function and Common Risk Factors for Chronic Kidney Disease in a Healthy Middle-Aged Population: A Prospective Observational 2-Year Study. *Plos One*. 2014 Nov 14;9(11):e113263.
95. Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2004 Déc;15(12):3184-91.
96. Organisation Mondiale de la Santé. Concentration en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. 2011. [cité le 31 mars 2019]. https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf
97. Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D, et al. Anemia as a Risk Factor for Kidney Function Decline in Individuals With Heart Failure†. *Am J Cardiol*. 2007 Avr 15;99(8):1137-42.
98. Chang J-M, Chen S-C, Huang J-C, Su H-M, Chen H-C. Anemia and Left Ventricular Hypertrophy With Renal Function Decline and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2014 Mar 1;347(3):183-9.
99. Keane WF, Brenner BM, Zeeuw D de, Grunfeld J-P, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int*. 2003 Avr 1;63(4):1499-507.
100. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007. [cité le 31 mars 2019]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/denutrition_personne_agee_2007_-_recommandations.pdf
101. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Kestenbaum B, Cushman M, et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2010 Jan;25(1):119-24.
102. Lang J, Katz R, Ix JH, Gutierrez OM, Peralta CA, Parikh CR, et al. Association of serum albumin levels with kidney function decline and incident chronic kidney disease in elders. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Juin 1;33(6):986-92.

103. Lang J, Scherzer R, Tien PC, Parikh CR, Anastos K, Estrella MM, et al. Serum Albumin and Kidney Function Decline in HIV-Infected Women. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct 1;64(4):584-91.
104. Kawai Y, Masutani K, Torisu K, Katafuchi R, Tanaka S, Tsuchimoto A, et al. Association between serum albumin level and incidence of end-stage renal disease in patients with Immunoglobulin A nephropathy: A possible role of albumin as an antioxidant agent. *Plos One.* 2018;13(5):e0196655.
105. Oliver WJ, Owings CL. Sodium Excretion in the Nephrotic Syndrome: Relation to Serum Albumin Concentration, Glomerular Filtration Rate, and Aldosterone Excretion Rate. *Am J Dis Child.* 1967 Mar 1;113(3):352-62.
106. Schrotten NF, Damman K, Valente MAE, Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Long-term changes in renal function and perfusion in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2016 Jan;105(1):10-6.
107. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, Jong PE de, Farmer CKT, et al. One-Year Change in Kidney Function Is Associated with an Increased Mortality Risk. *Am J Nephrol.* 2012;36(1):41-9.
108. Nishank J, Hedayati SS. Rise or fall of glomerular filtration rate: does it matter? *Kidney Int.* 2013 Avr 1;83(4):550-3.
109. Soheli BM, Rumana N, Ohsawa M, Turin TC, Kelly MA, Al Mamun M. Renal function trajectory over time and adverse clinical outcomes. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Juin 1;20(3):379-93.
110. Khan NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak MJ, et al. Kidney Function and Mortality among Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan 1;17(1):244-53.
111. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA.* 2014 Juin 25;311(24):2518-31.
112. Kovesdy CP. Rate of Kidney Function Decline Associates with Increased Risk of Death. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov 1;21(11):1814-6.
113. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J. Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the US Population. *Am J Epidemiol.* 2008 Mai 1;167(10):1226-34.
114. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int.* 1984 Avr;25(4):689-95.
115. Weening J, D'Agati V, Schwartz M et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *American Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol.* 2004. [cité le 17 mars 2020]. <https://jasn.asnjournals.org/content/15/2/241.long>
116. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E et al. Evaluation of Clinical Outcomes and Renal Vascular Pathology among Patients with Lupus. *American Society of Nephrology. Clin J Am Soc Nephrol.* 2012. [cité le 17 mars 2020]. <https://cjasn.asnjournals.org/content/7/5/757.long>

117. Dhital R, Pandey R, Poudel D et al. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: results from a national inpatient database. *Rheumatol Int.* 2019;393-7.
118. Hermansen M-L, Lindhardtsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Rheumatology.* 2017 Jan;kew475.
119. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Fév;38(2):242-7.
120. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 Fév;63(2):206-13.
121. Tokoroyama T, Ando M, Setoguchi K, Tsuchiya K, Nitta K. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant. Oxford Academic.* 2017 Fév 1;32(12):2035-42.
122. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, Chen H-A, Yeh C-L, Chiu S-H, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *Plos One. Public Library of Science.* 2015 Sept 25;10(9):e0136508.
123. Paudyal S, Waller JL, Oliver A, Le B, Zleik N, Nahman NSJ, et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality in End Stage Renal Disease. *JCR J Clin Rheumatol.* 2020 Mar;26(2):48–53.
124. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993 Sept;44(3):643-53.
125. Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, Wisniewski LM, Borer JS, Graham DY, et al. Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):537-46.
126. Möller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Avr;74(4):718-23.
127. Manen JG van, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PMM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: A comparison of different indices. *Am J Kidney Dis.* 2002 Juil 1;40(1):82-9.
128. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003 Juil 1;42(1):125-32.
129. McArthur E, Bota SE, Sood MM, Nesrallah GE, Kim SJ, Garg AX, et al. Comparing Five Comorbidity Indices to Predict Mortality in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018 Jan 1;5:2054358118805418.
130. Mutsert R de, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association Between Serum Albumin and Mortality in Dialysis Patients Is Partly Explained by Inflammation, and Not by Malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009 Mar 1;19(2):127-35.

131. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk Factors for 5-Year Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 1998 Fév;279(8):585-92.
132. Don BR, Kaysen G. Poor nutritional status and inflammation: Serum Albumin: Relationship to Inflammation and Nutrition. *Semin Dial*. 2004;17(6):432-7.
133. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Mai 1;7(5):728-36.
134. Phelan PJ, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon PJ. The Importance of Serum Albumin and Phosphorous as Predictors of Mortality in ESRD Patients. *Ren Fail*. 2008 Jan 1;30(4):423-9.
135. Matsushita K. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010 Juin 1;375(9731):2073-81.
136. Velde M van der, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Juin 2;79(12):1341-52.
137. Wang A, Chen G, Cao Y, Liu X, Su Z, Luo Y, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, and Risk of Cardiovascular Diseases and All-cause Mortality in Diabetic Population: a Community-based Cohort Study. *Sci Rep*. 2017 Déc 20;7(1):17948.
138. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. 2009 Oct. [cité le 10 janv 2019]. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa041031?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
139. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. *JAMA*. 2010 Fév 3;303(5):423-9.
140. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and Association of Kidney Measures With Mortality and End-stage Renal Disease. *JAMA*. 2012 Déc 1;308(22):2349-60.
141. Pajulammi HM, Luukkaala TH, Pihlajamäki HK, Nuotio MS. Decreased glomerular filtration rate estimated by 2009 CKD-EPI equation predicts mortality in older hip fracture population. *Injury*. 2016 Juil 1;47(7):1536-42.
142. Ford I, Bezlyak V, Stott DJ, Sattar N, Packard CJ, Perry I, et al. Reduced Glomerular Filtration Rate and Its Association with Clinical Outcome in Older Patients at Risk of Vascular Events: Secondary Analysis. *Plos Med*. 2009 Jan 20;6(1):e1000016.
143. Formiga F, Moreno-Gonzalez R, Chivite D, Casado J, Escrihuela-Vidal F, Corbella X. Clinical characteristics and one-year mortality according to admission renal function in patients with a first acute heart failure hospitalization. *Rev Port Cardiol*. 2018 Fév 1;37(2):159-65.
144. Mallamaci F, Tripepi G, D'Arrigo G, Borrelli S, Garofalo C, Stanzione G, et al. Blood Pressure Variability, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 2;CJN.04030318.

145. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1649-61.
146. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2006 Fév 1;151(2):492-500.
147. Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010 Fév;21(2):345-52.
148. Li Q, Zhao M, Wang X. AKI in the very elderly patients without preexisting chronic kidney disease: a comparison of 48-hour window and 7-day window for diagnosing AKI using the KDIGO criteria. *Clin Interv Aging*. 2018 Juin 20. [cité le 14 janv 2019]. <https://www.dovepress.com/aki-in-the-very-elderly-patients-without-preexisting-chronic-kidney-di-peer-reviewed-fulltext-article-CIA>
149. Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, Albuminuria, and Complications of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Déc 1;22(12):2322-31.
150. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003 Avr 1;63(4):1468-74.
151. Berhane AM, Weil EJ, Knowler WC, Nelson RG, Hanson RL. Albuminuria and Estimated Glomerular Filtration Rate as Predictors of Diabetic End-Stage Renal Disease and Death. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct 1;6(10):2444-51.
152. Li Z, Wang A, Cai J, Gao X, Zhou Y, Luo Y, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke: a result from the Kailuan study. *Eur J Neurol*. 2015;22(2):355-60.
153. Rosansky SJ. Renal Function Trajectory Is More Important than Chronic Kidney Disease Stage for Managing Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):1-10.
154. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CKT, et al. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3835-43.
155. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013 Juil;382(9888):260-72.
156. Seliger SL, Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, Zonderman AB. Renal Function and Long-Term Decline in Cognitive Function: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):305-12.
157. Chen Y-C, Weng S-C, Liu J-S, Chuang H-L, Hsu C-C, Tarng D-C. Severe Decline of Estimated Glomerular Filtration Rate Associates with Progressive Cognitive Deterioration in the Elderly: A Community-Based Cohort Study. *Sci Rep*. 2017 Fév;7:42690.
158. Chin HJ, Ahn SY, Ryu J, Kim S, Na KY, Kim KW, et al. Renal function and decline in functional capacity in older adults. *Age Ageing*. 2014 Nov 1;43(6):833-8.
159. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*. 2013 Août;26(4):716-23.

160. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, et al. External Validation of the Berlin Equations for Estimation of GFR in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 2014 Mai 1;63(5):862-5.
161. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Août 1;26(8):1982-9.
162. Wasén E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä S-L, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med.* 2004;256(1):70-8.
163. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan 1;37(1):79-83.
164. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Matheï C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age Ageing.* 2010 Sept 1;39(5):542-8.
165. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. 2009 Oct. [cité le 12 janv 2019]. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043161?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
166. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older. *Ann Intern Med.* 2012 Oct;157(7):471.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



