

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 5 juin 2018 à Poitiers

par **Charlotte FARLET**
née le 26 février 1990

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

COMPOSITION DU JURY

Président :

- Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Membres :

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

Directeur de thèse :

- Madame le Docteur Evelyne LIUU



LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (mission 09/2017 à 03/2018)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (disponibilité de 10/2017 à 01/2018)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHÔT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

- A Madame et Messieurs les membres du jury,

Monsieur le Professeur Marc PACCALIN, chef de service du Pôle Gériatrique du CHU de Poitiers, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse et d'en être le président.

Madame le Docteur Evelyne LIUU, onco-gériatre dans le pôle gériatrique du CHU de Poitiers, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, mais aussi pour ton aide, tes précieux conseils et du temps que tu m'as consacré tout au long de cette thèse.

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

- A tous les membres des équipes des différents services que j'ai côtoyés durant mon internat,

L'équipe du service de gériatrie du CHU de Poitiers, notamment les *Docteurs Simon VALERO* et *Christine PRADERE*, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces 6 mois de stage et pour votre gentillesse. Merci aussi à mes co-internes Aurore et Nelly pour les bons moments passés durant ce stage.

L'équipe du service de gériatrie du Centre Hospitalier d'Angoulême, merci de m'avoir fait découvrir et apprécier cette belle spécialité qu'est la gériatrie. Merci aussi à Pauline et Ophélie pour avoir rendu ce stage d'autant plus agréable.

Les Docteurs Pascal AUDIER et *Pascal PARTHENAY*, maîtres de stage de médecine générale, merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées lors de mon dernier stage d'internat et pour votre gentillesse.

Un remerciement particulier pour les *Docteurs Françoise RUCHETON*, *Agnès CERTIN* et *Dany DUPUIS*, pour tout ce que vous m'avez appris durant ma formation, mais aussi pour tous les bons moments passés ensemble.

L'équipe du service des Urgences du Centre Hospitalier d'Angoulême, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon tout premier stage d'interne. Merci également à mes co-internes des Urgences, Alexia, Hélène, Marie, Estelle, Pauline, Olivier, Théophile pour votre collaboration et votre bonne humeur durant ce stage intense.

Un remerciement particulier à Pauline, ma fidèle co-interne de ces 3 dernières années, pour ton amitié et tous ces bons moments passés pendant nos stages d'internat.

L'équipe du service de gynécologie/pédiatrie du Centre Hospitalier de Saintes, je vous remercie pour votre sympathie et pour ces 6 mois très intéressants, ainsi que mes co-internes Marlène et Alain, pour votre collaboration durant ce stage. Merci aussi à mes co-internes d'internat de Saintes, notamment Anne-Lise, Clément, Christelle et Ludovic.

Je tenais aussi à remercier toutes les infirmières, aides-soignantes, brancardiers, ASH que j'ai rencontré durant tous ces stages et qui m'ont aidée à progresser et à avancer.

Un remerciement particulier à Sandra, Vero et Laryssa pour leur gentillesse.

Merci aussi à Cléo pour sa bonne humeur, égayant les moments les plus durs aux urgences.

- A l'attention de mes amis les plus proches et ma famille,

Un grand merci à mes amis bordelais/réunionnais, Charlotte, Anne, Xavier et Yacine pour avoir traversé tout ce chemin ensemble durant nos années de médecine et pour votre fidèle amitié.

Mon mari, Maxime, merci pour ton soutien depuis quasiment le début de mes années de médecine et d'être toujours à mes côtés quelle que soit la situation.

Merci à ma sœur, Pauline, d'être présente à mes côtés depuis maintenant 25ans et pour tous les moments (bons et mauvais !) passés ensemble.

Mes parents, merci pour votre courage depuis toutes ces années et votre aide durant mes études (merci notamment à mon père d'avoir eu le courage de relire ma thèse !).

Enfin, merci à mes beaux-parents et au reste de la famille pour votre soutien.

SOMMAIRE

| | |
|---|----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| MATERIEL ET METHODES | 3 |
| I. <u>SCHÉMA DE L'ÉTUDE</u> | 3 |
| II. <u>RECUEIL DE DONNÉES</u> | 3 |
| A. Sélection des patients | 3 |
| B. Variables étudiées | 4 |
| C. Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire | 5 |
| III. <u>CRITÈRES DE JUGEMENT</u> | 6 |
| IV. <u>ANALYSES STATISTIQUES</u> | 6 |
| RESULTATS | 7 |
| I. <u>POPULATION ETUDIÉE</u> | 7 |
| A. Diagramme de flux | 7 |
| B. Caractéristiques de la population | 8 |
| II. <u>CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL</u> | 9 |
| A. Analyse univariée | 9 |
| B. Courbe de survie de Kaplan-Meier | 14 |
| C. Analyse multivariée | 17 |
| III. <u>CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE</u> | 18 |
| A. Analyse univariée | 18 |
| B. Analyse multivariée | 22 |

| | |
|--|-----------|
| DISCUSSION | 24 |
| I. <u>METHODE DE L'ETUDE</u> | 25 |
| A. Caractéristiques de la population étudiée | 25 |
| B. Choix de l'équation CKD-EPI | 28 |
| C. Déclin rapide de la fonction rénale | 29 |
| II. <u>CRITERES DE JUGEMENT DE L'ETUDE</u> | 30 |
| A. Critère de jugement principal | 30 |
| 1. Mortalité | 30 |
| 2. Facteurs prédictifs de mortalité | 33 |
| B. Critère de jugement secondaire | 35 |
| III. <u>LIMITES DE L'ETUDE</u> | 43 |
| IV. <u>PERSPECTIVES</u> | 45 |
| | |
| CONCLUSION | 46 |
| | |
| ANNEXES | 47 |
| ABSTRACT | 50 |
| BIBLIOGRAPHIE | 51 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 58 |

GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS

- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
- ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BIS : Berlin Initiative Study
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DMS : Durée Moyenne de Séjour
- EHPAD : établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes
- FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
- GIR : Groupe Iso-Ressource
- H1 : Première hospitalisation
- H2 : Deuxième hospitalisation
- HAS : Haute autorité de santé
- Hb : Hémoglobine
- HDL : High Density Lipoprotein
- HTA : Hypertension Artérielle
- IC : Insuffisance Cardiaque
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IRA : insuffisance Rénale Aigue
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
- M² : Mètre carré
- MACE : Major Adverse Cardiovascular Events
- MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

- Min : Minute
- ml : Millilitres
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAD : Pression Artérielle Diastolique
- PAS : Pression Artérielle Systolique
- SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
- VGM : Volume Globulaire Moyen
- VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est une problématique à échelle internationale et a tendance à s'accroître progressivement depuis quelques décennies.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient le critère d'âge de 65 ans et plus, pour définir une personne âgée [1]. Cependant, l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est plutôt aux environs de 85 ans [2].

Aujourd'hui, 125 millions de personnes sont âgées de plus de 80 ans dans le monde, selon les données de l'OMS. D'ici à 2050, il y aura 434 millions d'octogénaires et plus, dans le monde, dont 120 millions de chinois dans cette tranche d'âge [3].

Selon des prévisions statistiques, en France, un habitant sur trois sera âgé de plus de 60 ans en 2050, contre un sur cinq en 2005 [4]. Le pourcentage de personnes âgées européennes de plus de 85 ans devrait, quant à lui, passer de 2,5 % en 2015 à 6,0 % en 2050 [5].

En Nouvelle-Aquitaine, la proportion de séniors (65 ans et plus), augmentant plus rapidement que celle des plus jeunes, passerait de 21% en 2013 à 31% en 2050, avec une augmentation plus importante de la part des 75 ans et plus [6].

L'enjeu des soins apportés aux aînés au niveau de la santé publique est donc important.

Le vieillissement physiologique correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme [2]. C'est le résultat des effets de facteurs génétiques et environnementaux, auquel est soumis l'organisme tout au long de sa vie, à distinguer des manifestations des maladies. C'est un processus lent et progressif, qui induit une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme, variable d'un organe à l'autre.

L'état de santé d'une personne âgée est différent d'une personne à l'autre car il dépend à la fois du vieillissement physiologique mais aussi de pathologies intercurrentes, aiguës ou chroniques.

Au niveau rénal, le vieillissement provoque une diminution du nombre de néphrons fonctionnels induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination rénale [2 ; 7].

Il existe des modifications physiologiques au niveau de la fonction tubulaire, avec notamment une diminution progressive des capacités de concentration et de dilution des urines avec l'âge [7].

Certaines études ont décrit un déclin physiologique du débit de filtration glomérulaire (DFG) lié à l'âge, aux alentours de 1 mL/min/1,73m² par an, à partir de l'âge de 40 ans [8], donnée néanmoins controversée dans la littérature. Selon certains auteurs, la modification de la fonction rénale épargnerait certains individus âgés et résulterait davantage des effets cumulés de différents processus pathologiques que des effets propres du vieillissement [9].

Nous connaissons bien les effets de l'insuffisance rénale chronique (IRC, définie par un DFG < 60mL/min/1,73m² selon l'HAS [10], Annexe 1) sur le risque cardiovasculaire et sur la mortalité. La prévalence des pathologies rénales augmentant avec l'âge, dans une population de plus en plus âgée, la proportion d'IRC est donc vouée à augmenter dramatiquement dans les années à venir.

Des études se sont intéressées au déclin rapide de la fonction rénale, défini dans la littérature comme supérieur ou égal à 5 mL/min/1,73m² par an [11] et ont rapporté une relation entre le déclin rapide de la fonction rénale et la morbi-mortalité. Ainsi, certains auteurs ont pu mettre en évidence que le déclin rapide de la fonction rénale était corrélé à une augmentation de la morbi-mortalité, chez des patients d'âge moyen, quelle que soit la fonction rénale de base [12 ; 13].

Cependant, l'impact du déclin rapide de la fonction rénale sur la mortalité reste encore imprécis chez les personnes âgées.

A notre connaissance, aucune étude n'a été rapportée dans la littérature sur les caractéristiques de cette population particulièrement à risque que sont les « déclineurs rapides » âgés, ni sur les facteurs pronostiques.

Grâce à une étude rétrospective mono-centrique réalisée au sein du pôle de gériatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, nous avons analysé la relation entre la sévérité du déclin de la fonction rénale et la mortalité chez des patients âgés hospitalisés, considérés comme « déclineurs rapides », ainsi que les facteurs prédictifs de cette mortalité.

Dans un second temps, nous avons étudié les facteurs associés à la rapidité de déclin de la fonction rénale dans cette population.

METHODE

I. SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Il s'agissait d'une étude analytique, observationnelle, rétrospective et mono-centrique menée sur deux ans (du 01/01/2014 au 31/12/2015), dans le pôle de gériatrie du CHU de Poitiers.

II. RECUEIL DE DONNÉES

A. Sélection des patients

Dans cette étude, ont été inclus, les patients 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.

Tous les patients inclus devaient avoir un **déclin rapide de la fonction rénale**, défini par un déclin du DFG supérieur ou égal à 5mL/min/1,73 m² par an (selon l'équation CKD-EPI) [10 ; 11 ; 14].

Les patients ont été sélectionnés à la suite d'une première identification, à partir d'une liste de recueil informatisée identifiant ceux ayant été hospitalisés à au moins deux reprises dans cet intervalle. Ensuite, nous avons trié les patients, grâce à leur dossier informatisé, en fonction de l'intervalle entre les sorties d'hospitalisations (compris entre 6 et 12 mois).

Les critères d'exclusion étaient le fait d'avoir un dossier incomplet concernant une des deux hospitalisations (pas de courrier d'hospitalisation, manque de plusieurs variables d'intérêt notamment les chiffres de créatininémie) et l'absence de déclin rapide du DFG (soit inférieur à 5mL/min/1,73m² par an) entre les deux hospitalisations.

B. Variables étudiées

Nous avons étudié différentes variables au cours des deux hospitalisations.

Les variables qualitatives étudiées étaient le sexe, la présence d'une insuffisance rénale aiguë à l'entrée de chaque hospitalisation, les comorbidités associées (diabète, coronaropathie, embolies artérielles, AVC (accident vasculaire cérébral), AOMI (artérite oblitérante des membres inférieurs), survenue d'évènements cardio-vasculaires entre les deux hospitalisations), le score de Charlson modifié (score de comorbidités et items composant le score de Charlson [15]), ainsi que le mode de vie.

La survenue d'évènements cardiovasculaires était qualifiée par la présence d'un MACE (major adverse cardiovascular events), regroupant les décès par cause cardio-vasculaire, les syndromes coronariens aigus, les AVC, les ischémies aiguës périphériques et les hospitalisations pour décompensation cardiaque.

De plus, nous nous sommes référés à la créatinine de base pour définir la présence d'une Insuffisance rénale aiguë ou non (Annexe 2), en fonction des hospitalisations antérieures, en suivant les recommandations du KDIGO 2012 [11]. De ce fait, la valeur de créatinine recueillie correspondait au dernier dosage en cours d'hospitalisation, pour être au plus proche de la valeur basale, s'éloignant ainsi d'une éventuelle décompensation aiguë qui aurait motivé l'hospitalisation.

Les variables quantitatives recueillies étaient l'âge, la durée d'hospitalisation, la durée de suivi, le taux de créatinine à la fin de chaque hospitalisation permettant le calcul du DFG selon l'équation CKD-EPI, le taux d'hémoglobine, le VGM (volume globulaire moyen), le score d'autonomie GIR (groupe iso-ressource), le poids, l'albuminémie, ainsi que le nombre de médicaments à l'admission de chaque hospitalisation.

Parmi les variables d'intérêt, nous avons décidé de prendre en considération les variations entre les deux hospitalisations du DFG, du GIR (groupe iso-ressources), du poids, de l'hémoglobine et de l'albuminémie, ainsi que ces mêmes variations pondérées par la période séparant les deux hospitalisations (dénommées **deltas**). Ces variations en fonction du temps étaient exprimées en **valeur absolue** et en **pourcentage**.

Les données de survie ont été recueillies sur le logiciel hospitalier « Télémaque® », en considérant la date de point au **31/12/2016**.

C. Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire

L'estimation du DFG était calculée selon l'**équation CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration, cf formule).

Formule :

CKD-EPI = 141 * min (Créat / k)^α X max(Créat / k)^(- 1.209) * 0.993^{Âge} * (1.018 si sexe féminin) * (1.159 si sujet noir)

Avec k=0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes, et α=-0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes.

La créatininémie était exprimée en μmol/L, et dosée par technique colorimétrique dite de Jaffé.

Pour le calcul du DFG selon CKD-EPI, nous avons utilisé, pour plus de commodités, le calcul de la Société Française de Néphrologie (approuvé par la haute autorité de santé HAS, [10]), accessible en ligne : <http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.html>

Le déclin du débit de filtration glomérulaire était exprimé en **mL/min/1,73m² par an** (comme décrit dans la littérature [11]), ainsi qu'en **pourcentage par an**.

Nous l'avons défini comme **delta du DFG**, correspondant à la variation du DFG lors des deux hospitalisations, pondérée par la durée séparant les deux sorties d'hospitalisations (exprimée en année).

Soit $\Delta = (\text{DFG H2} - \text{DFG H1}) / (\text{date sortie de H2} - \text{date sortie de H1})$ avec H1, 1^{ère} hospitalisation ; H2, 2^{ème} hospitalisation et DFG, débit de filtration glomérulaire.

Nous rappelons que nous avons défini un déclin rapide du DFG **supérieur ou égal à 5mL/min/1,73 m² par an**.

III. CRITÈRES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était d'étudier la mortalité, ainsi que de déterminer les facteurs associés à cette mortalité chez des patients ayant un déclin rapide de la fonction rénale.

Puis, le critère de jugement secondaire était de déterminer, dans cette population de patients « déclineurs rapides », les facteurs prédictifs de la vitesse de déclin de la fonction rénale.

IV. ANALYSES STATISTIQUES

Les données ont été recueillies via le logiciel Microsoft EXCEL® (version 2016) et les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel STATVIEW (SAS institute, version 5.0).

Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives ont, quant à elles, été exprimées en moyennes et écart-types.

En analyse univariée, la comparaison des données a été réalisée à l'aide du test du chi-2 ou du test de l'ANOVA.

L'analyse multivariée a été réalisée par une régression logistique.

Les données de survie ont été analysées selon les tests de Logrank et du modèle à risques proportionnels de Cox.

Pour faciliter la lecture des courbes de survie de Kaplan-Meier, les patients ont été répartis en quatre groupes de sévérité sur la base des interquartiles. Les éventuels ex-æquo ont été maintenus dans un seul et même groupe, ce qui explique les disparités d'effectifs.

Le seuil de significativité p a été fixé à 0,05. Une valeur inférieure à ce pourcentage permettait de retenir une association significative entre les deux valeurs.

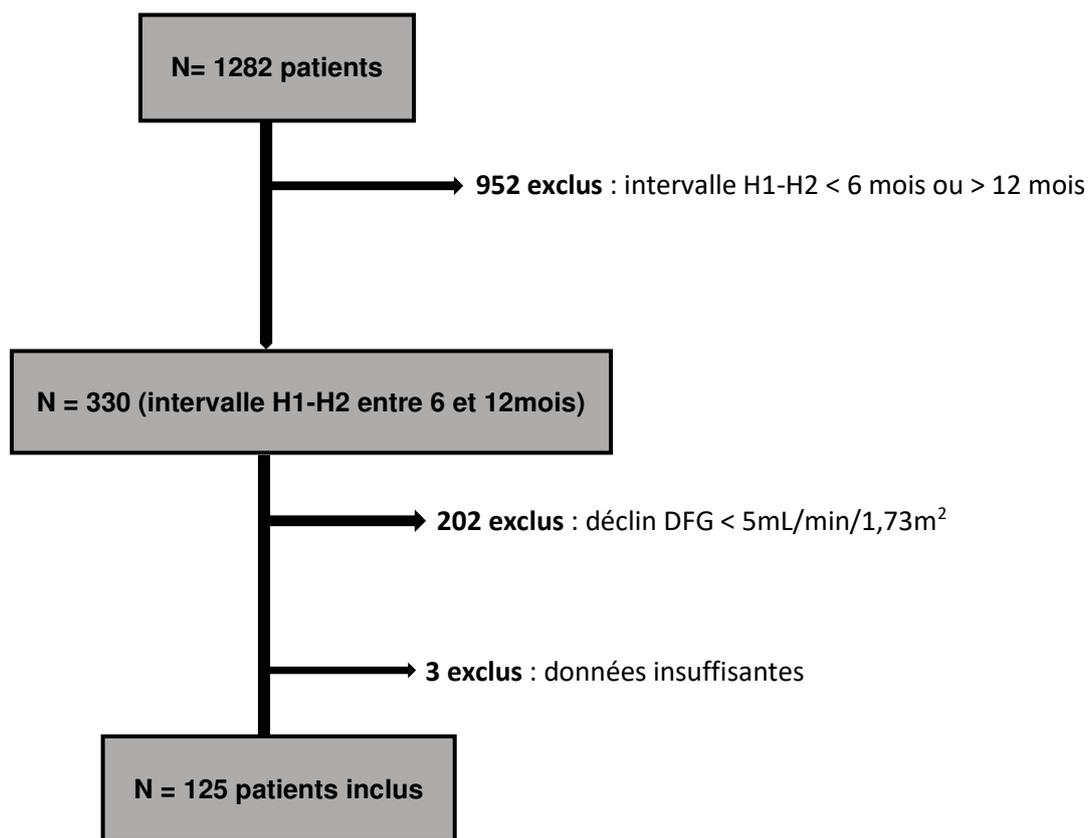
RÉSULTATS

I. POPULATION ETUDIEE

A. Diagramme de flux

Du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015, 1282 patients ont été hospitalisés à au moins deux reprises dans le pôle de Gériatrie du CHU de Poitiers (Figure 1).

Au total, nous avons inclus dans cette étude 125 patients qui ont présenté un déclin rapide du DFG, soit $\geq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ par an.



H1, 1^{ère} hospitalisation ; H2, 2^{ème} hospitalisation; N, nombre ; DFG, débit de filtration glomérulaire

Figure 1. Diagramme de flux.

B. Caractéristiques de la population

Le tableau n°1 met en évidence les caractéristiques de base de la population étudiée dans notre cohorte.

La première partie de ce tableau montre les caractéristiques communes des patients, entre les deux hospitalisations.

L'âge moyen de la population était de **85 ± 6 ans**, avec une proportion de **63%** de femmes (N=79).

A noter, la durée moyenne de suivi était de 379 jours.

| CARACTERISTIQUES COMMUNES | |
|---|------------|
| Age moyen (ans) (moy ± DS) | 85,5 ± 6,0 |
| Femmes (N,%) | 79 (63%) |
| Comorbidités : (N,%) | |
| Diabète | 32 (26%) |
| Coronaropathie | 35 (28%) |
| Emboles artériels | 14 (11%) |
| AVC | 27 (22%) |
| AOMI | 22 (18%) |
| Survenue d'événements cardio-vasculaires entre 2 hospitalisations | 30 (24%) |

*N, nombre ; %, pourcentage ; moy, moyenne ; DS, déviation standard ;
AOMI, artérite oblitérante des membres inférieurs ; AVC, accident vasculaire cérébral*

Tableau 1a. Caractéristiques communes des patients inclus dans l'étude.

La deuxième partie du tableau représente les caractéristiques des patients au cours de la première hospitalisation.

Les données de la deuxième hospitalisation n'ont pas été reportées dans ce tableau, intervenant peu sur notre critère de jugement principal.

| CARACTERISTIQUES de la première hospitalisation | |
|--|-------------|
| Variables (moyenne ± DS) | |
| CKD-EPI (mL/min/1,73m ²) | 62,0 ± 19,0 |
| DMS (jours) | 17,2 ± 12,2 |
| Hémoglobine (g/dl) | 11,9 ± 2,0 |
| VGM (fL) | 91,0 ± 7,5 |
| IRA | 17 (14%) |
| GIR | 3,2 ± 1,3 |
| Poids (kilogrammes) | 68,3 ± 14,0 |
| Albumine (g/l) | 34,3 ± 4,1 |
| Score de Charlson moyen | 3,5 ± 2,4 |
| Nombre de médicaments moyen | 7,0 ± 2,7 |
| Mode de vie : (N,%) | |
| EHPAD | 37 (30%) |
| Domicile | 76 (62%) |
| Foyer logement | 9 (7%) |
| Autres | 1 (1%) |
| Items du score de Charlson : (N,%) | |
| Insuffisance cardiaque congestive | 61 (49%) |
| Démence | 50 (40%) |
| Maladie pulmonaire chronique | 25 (20%) |
| Maladie rhumatologique | 11 (9%) |
| Diabète compliqué | 4 (3%) |
| Hémi/paraplégie | 9 (7%) |
| Insuffisance rénale | 54 (43%) |
| Cancer (incluant leucémie et lymphome) | 29 (23%) |
| Hépatopathie légère | 4 (3%) |
| Hépatopathie modérée à sévère | 1 (1%) |
| Cancer métastatique | 6 (5%) |
| VIH/SIDA | 0 (0%) |
| Traitement prescrit (N,%) | |
| IEC/ARA2 | 58 (47%) |
| Diurétique de l'anse | 50 (43%) |
| Thiazidique | 10 (8%) |
| Indapamide | 1 (1%) |
| Ciclétanine | 2 (2%) |
| Anti-aldosterone | 9 (7%) |
| Amiloride | 0 (0%) |

N, nombre ; DS, déviation standard ; H1, 1ère hospitalisation ; µmol/l, micromoles par litre ; mL, millilitres ; min, minute ; fL, femtolitres ; g/l, gramme par litre ; kgs, kilogrammes ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; DMS, durée moyenne de séjour ; Hb, hémoglobine ; GIR, groupes iso-ressources ; VGM, volume globulaire moyen ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; EHPAD, établissement d'hébergement des personnes âgées dépendantes ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA, syndrome d'immuno-déficience acquis ; IEC/ARA2, Inhibiteur de l'enzyme de conversion/Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Tableau 1b. Caractéristiques de base des patients, au cours de la première hospitalisation.

Le débit de filtration glomérulaire moyen selon CKD-EPI, au cours de la première hospitalisation, était de 62 ± 19 ml/min/1,73m² et de $45,4 \pm 19,3$ ml/min/1,73m² durant la deuxième hospitalisation. Concernant le mode de vie, la plupart des patients était rentrée à domicile après la première hospitalisation (62%, contre 30% entrés en EHPAD). Cette répartition a eu tendance à s'équilibrer à la sortie de la deuxième hospitalisation (avec 31% d'entrée en EHPAD, 38% à domicile et 28% de décès).

La dernière partie du tableau représente les variations entre les deux hospitalisations, et notamment les **deltas du débit de filtration glomérulaire** (en ml/min par an, et en % par an).

Pour rappel, les **deltas** correspondent à la variation d'une variable entre les deux hospitalisations, pondérée par la durée séparant les deux sorties d'hospitalisations.

| VARIATIONS ENTRE H1 ET H2 (moyenne \pm DS) | |
|--|-----------------------------------|
| Intervalle entre 2 hospitalisations (jours) | 239,5 \pm 52,6 |
| Variation de CKD EPI (ml/min/1,73m ²) | - 16,6 \pm 9,4 |
| Delta du DFG (ml/min/1.73m² par an) | -13,0 \pm 7,4 |
| Delta du DFG (%/an) | - 23 \pm 13 |
| Variation d'Hb (g/dl) | - 0,3 \pm 2,0 |
| Delta de l'Hb (%/an) | - 1 \pm 15 |
| Variation du GIR | - 0,4 \pm 1,1 |
| Delta du GIR (%/an) | - 8 \pm 24 |
| Variation de poids (kg) | - 1,9 \pm 6,0 |
| Delta du poids (%/an) | - 2 \pm 6 |
| Variation d'albuminémie (g/l) | - 0,2 \pm 5,1 |
| Delta de l'albuminémie (%/an) | 0,1 \pm 13 |
| Variation du nombre de médicaments | 0,2 \pm 2,4 |

DS, déviation standard ; H1, 1^{ère} hospitalisation ; H2, 2^{ième} hospitalisation ; mL, millilitres ; min, minute ; g/l, grammes par litre ; kgs, kilogrammes ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; DMS, durée moyenne de séjour ; Hb, hémoglobine ; GIR, groupes iso-ressources ; %/an, pourcentage par an.

Tableau 1c. Variations des variables d'intérêt entre les deux hospitalisations.

Nous pouvons voir que le delta du débit de filtration glomérulaire était de **-13,0 \pm 7,4 ml/min par an**, ou de **- 23 \pm 13 % par an**.

II. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

A. Analyse univariée

Le principal objectif de cette étude était d'analyser la relation entre la sévérité du déclin de la fonction rénale et la mortalité, ainsi que les facteurs prédictifs de cette mortalité chez des patients ayant un déclin rapide de la fonction rénale (exprimé en ml/min par an).

Le tableau 2 représente le résultat de l'analyse statistique univariée, concernant la mortalité.

La première partie de ce tableau représente les données socio-démographiques de la population, communes aux deux hospitalisations.

| CARACTERISTIQUES COMMUNES | Facteur de risque (HR) | IC 95% | Valeur de p |
|--|------------------------|------------------|---------------|
| Age moyen | 1,00 | 0,96-1,04 | p=0,95 |
| Femmes | 1,14 | 0,70-1,86 | p=0,60 |
| Diabète | 0,90 | 0,52-1,57 | p=0,72 |
| Coronaropathie | 1,04 | 0,61-1,78 | p=0,87 |
| Emboles artériels | 1,50 | 0,76-2,93 | p=0,23 |
| AVC | 1,59 | 0,92-2,71 | p=0,10 |
| AOMI | 1,53 | 0,86-2,73 | p=0,14 |
| Survenue d'événements cardiovasculaires | 1,80 | 1,08-3,04 | p=0,02 |

H1, 1^{ère} hospitalisation ; H2, 2^{ème} hospitalisation ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration; DMS, durée moyenne de séjour ; Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen ; GIR, groupes iso-ressources; IRA, insuffisance rénale aigue ; IEC/ARA2, Inhibiteur de l'enzyme de conversion/Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante des membres inférieurs.

Tableau 2a. Facteurs prédictifs de mortalité chez les patients ayant un déclin de fonction rénale $\geq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ par an (Caractéristiques communes, analyse univariée).

La deuxième partie de cette analyse met en évidence les facteurs prédictifs de la mortalité, au cours de la première hospitalisation.

| HOSPITALISATION 1 | Facteur de risque (HR) | IC 95% | Valeur de p |
|--|------------------------|------------------|---------------|
| CKD-EPI | 1,02 | 1,01-1,04 | p=0,03 |
| DMS | 0,99 | 0,97-1,01 | p=0,23 |
| Hb | 1,12 | 1,00-1,26 | p=0,05 |
| VGM | 1,01 | 0,98-1,05 | p=0,44 |
| IRA | 1,03 | 0,52-2,10 | p=0,91 |
| GIR | 1,08 | 0,87-1,32 | p=0,44 |
| Poids | 1,00 | 0,98-1,02 | p=0,87 |
| Albumine | 1,04 | 0,97-1,11 | p=0,26 |
| Charlson : | | | |
| Insuffisance cardiaque congestive | 1,53 | 0,95-2,50 | p=0,08 |
| Démence | 0,90 | 0,57-1,50 | p=0,73 |
| Maladie pulmonaire chronique | 1,09 | 0,60-1,97 | p=0,77 |
| Maladie rhumatologique | 0,97 | 0,42-2,24 | p=0,93 |
| Diabète compliqué | 0,88 | 0,22-3,62 | p=0,86 |
| Hémi/paraplégie | 1,12 | 0,47-2,80 | p=0,80 |
| Insuffisance rénale | 1,59 | 0,98-2,58 | p=0,05 |
| Cancer (incluant lymphome et leucémie) | 1,28 | 0,74-2,19 | p=0,38 |
| Hépatopathie légère | 1,79 | 0,56-5,71 | p=0,32 |
| Hépatopathie modérée à sévère | 0,83 | 0,11-0,86 | p=0,31 |
| Cancer métastatique | 1,24 | 0,45-3,41 | p=0,67 |
| Total Charlson | 0,92 | 0,84-1,01 | p=0,05 |
| Médicaments : | | | |
| Nombre de médicaments | 0,96 | 0,88-1,06 | p=0,42 |
| IEC/ARA2 | 0,97 | 0,60-1,57 | p=0,90 |
| Diurétique de l'anse | 1,47 | 0,90-2,38 | p=0,12 |
| Thiazidique | 1,22 | 0,53-2,83 | p=0,64 |
| Indapamide | 1,19 | 0,16-8,62 | p=0,86 |
| Ciclétanine | 0,95 | 0,14-6,85 | p=0,96 |
| Anti-aldostérone | 1,09 | 0,44-2,70 | p=0,85 |
| Amiloride | 0,00 | 0,00 | 0 |

H1, 1^{ère} hospitalisation ; H2, 2^{ème} hospitalisation ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; DMS, durée moyenne de séjour ; Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen ; GIR, groupes iso-ressources ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; IEC/ARA2, Inhibiteur de l'enzyme de conversion/Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante des membres inférieurs.

Tableau 2b. Facteurs prédictifs de la mortalité chez les patients ayant un déclin de fonction rénale $\geq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ par an, au cours de la 1^{ère} hospitalisation (analyse univariée).

La dernière partie met en évidence l'analyse univariée en fonction des variations entre les deux hospitalisations, notamment en fonction du déclin rapide de la fonction rénale.

| VARIATIONS ENTRE H1 ET H2 | Facteur de risque (HR) | IC 95% | Valeur de p |
|---|------------------------|--------------|-------------|
| Delta DFG (ml/min/an) | 1,03 | 1,00-1,06 | p=0,04 |
| Delta DFG (%/an) | 24,00 | 4,44-142,86 | p<0,01 |
| Delta H1H2 Sortie (jours) | 1,01 | 0,99-1,01 | p=0,25 |
| Variation d'Hémoglobine entre H1 et H2 | 0,95 | 0,84-1,08 | p=0,45 |
| Delta Hb %/ an | 0,52 | 0,10-2,63 | p=0,43 |
| Variation GIR entre H1 et H2 | 1,28 | 0,93-1,75 | p=0,13 |
| Delta GIR %/ an | 3,03 | 0,76-12,05 | p=0,11 |
| Variation poids entre H1 et H2 | 1,04 | 0,99-1,09 | p=0,15 |
| Delta poids %/ an | 31,25 | 0,21-4725,90 | p=0,17 |
| Variation d'albumine entre H1 et H2 | 1,06 | 1,00-1,12 | p=0,05 |
| Delta albumine %/ an | 11,23 | 0,95-125,00 | p=0,04 |
| Variation du nombre de médicaments entre H1 et H2 | 1,01 | 1,13-1,14 | p=0,90 |

H1, 1^{ère} hospitalisation ; H2, 2^{ème} hospitalisation ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; mL, millilitres ; min, minute ; Hb, hémoglobine ; GIR, groupes iso-ressources ; %/an, pourcentage par an ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance.

Tableau 2c. Facteurs prédictifs de la mortalité chez les patients ayant un déclin de fonction rénale $\geq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ par an (Variations entre les deux hospitalisations, analyse univariée).

Selon l'analyse univariée, les critères significativement associés à la mortalité étaient donc les deltas du DFG (en ml/min par an ainsi qu'en pourcentage par an), le delta de l'albuminémie (en pourcentage par an), la valeur du DFG selon l'équation CKD-EPI au cours de la première hospitalisation et la survenue d'événements cardiovasculaires.

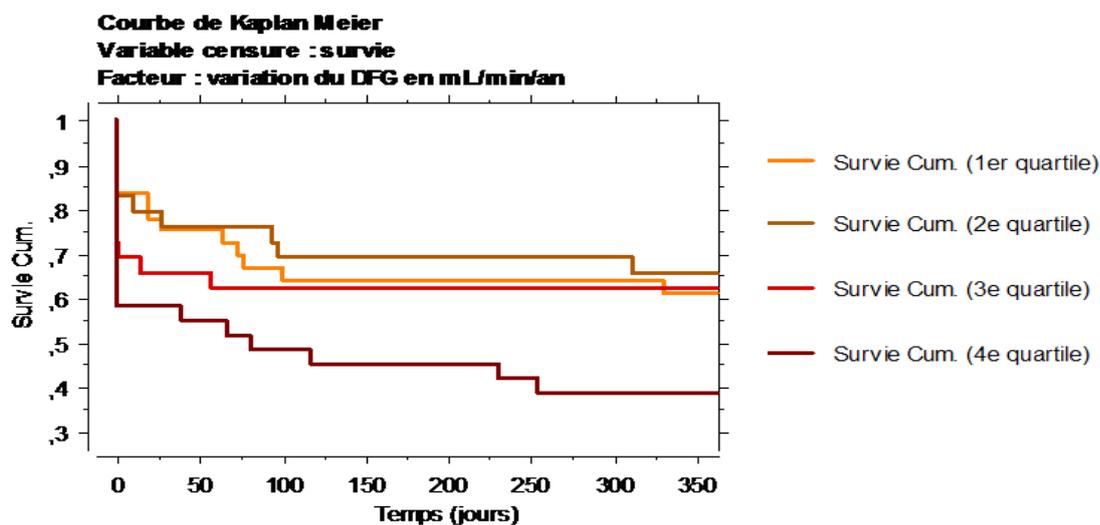
On retrouve donc une **relation significative** entre le delta du DFG par an (exprimé en ml/min/an, ainsi qu'en pourcentage par an) et la mortalité, dans cette analyse univariée.

B. Courbe de survie de Kaplan-Meier

La figure 2 représente la courbe de survie (ou Courbe de Kaplan-Meier) en fonction de la variation du DFG. Il s'agit d'une courbe d'analyse univariée, ne prenant en compte que la variable « delta du DFG » et la mortalité.

Il y a deux courbes pour chaque variable d'intérêt étudiée, soit le **DFG en ml/min/an**, soit le **DFG en pourcentage par an (Annexe 3)**.

La première courbe est la courbe de survie, en fonction du DFG en ml/min par an.



$P=0,08$ selon test de Logrank

| <u>Nombre de sujets à risque</u> | J0 | J100 | J200 | J300 |
|----------------------------------|----|------|------|------|
| Groupe 1 (ou quartile) | 36 | 23 | 23 | 23 |
| Groupe 2 | 29 | 20 | 20 | 20 |
| Groupe 3 | 29 | 18 | 18 | 18 |
| Groupe 4 | 31 | 15 | 14 | 12 |

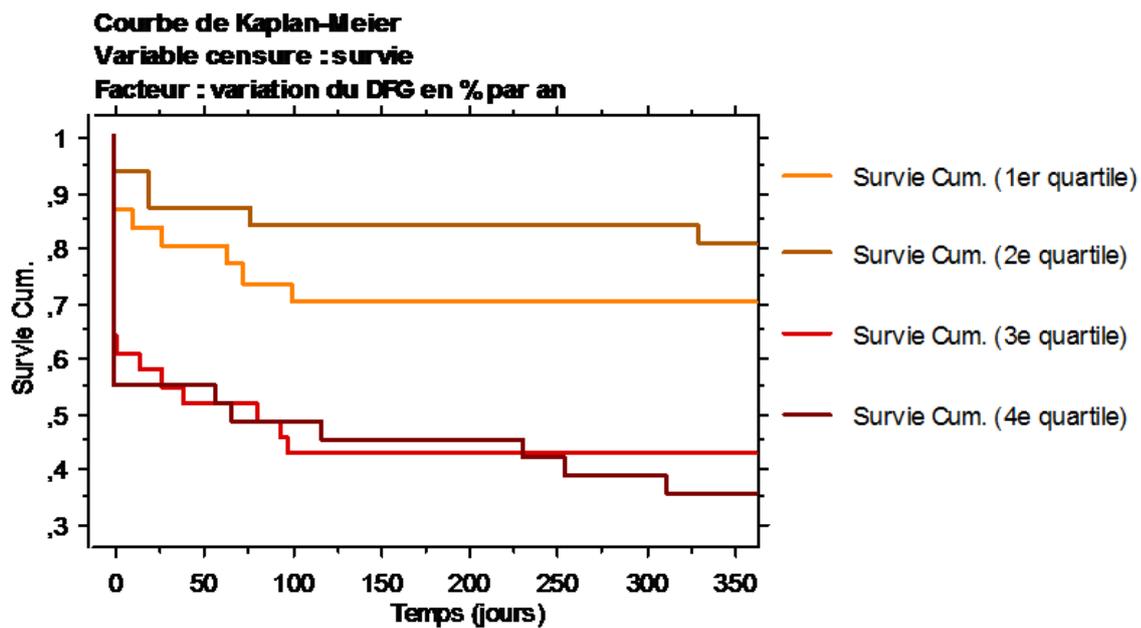
Figure 2a. Courbe de Kaplan-Meier (variable = DFG en ml/min/an).

Les quatre groupes sont identifiés ainsi :

- Dans le groupe 1 (n=36), le quart ayant un déclin de DFG considéré comme le plus faible (soit un déclin de 5 à 7 mL/min/1,73m² par an);
- Dans le groupe 2 (n=29), le quart ayant un déclin de DFG considéré comme moyen faible (de 8 à 11 mL/min/1,73m² par an);
- Dans le groupe 3 (n=29), le quart ayant un déclin de DFG considéré comme moyen fort (de 12 à 17 mL/min/1,73m² par an);
- Dans le groupe 4 (n=31), le dernier quart ayant un déclin de DFG considéré comme le plus fort (supérieur à 18 mL/min/1,73m² par an).

Le test de logrank n'était donc **pas significatif** pour le DFG en ml/min par an (p=0,08).

La deuxième courbe est celle, en fonction du DFG en pourcentage par an.



P=0,002 selon test de Logrank

| Nombre de sujets à risque | J0 | J100 | J200 | J300 |
|---------------------------|----|------|------|------|
| Groupe 1 (ou quartile) | 30 | 21 | 21 | 21 |
| Groupe 2 | 31 | 26 | 26 | 26 |
| Groupe 3 | 33 | 14 | 14 | 14 |
| Groupe 4 | 31 | 15 | 14 | 12 |

Figure 2b. Courbe de Kaplan-Meier (variable = DFG en pourcentage par an).

Les quatre groupes sont identifiés ainsi :

- Dans le groupe 1 (n=30), les 25% ayant un déclin de DFG considéré comme le plus faible (soit un déclin de 5 à 12% par an);
- Dans le groupe 2 (n=31), les 25% ayant un déclin de DFG considéré comme moyen faible (de 13 à 19% par an);
- Dans le groupe 3 (n=33), les 25% ayant un déclin de DFG considéré comme moyen fort (de 20 à 30% par an);
- Dans le groupe 4 (n=31), les 25% ayant un déclin de DFG considéré comme le plus fort (supérieur à 30% par an).

Le test de Logrank montrait une **différence significative** entre les quatre groupes au niveau de la survie, en ce qui concerne le DFG en pourcentage par an ($p= 0,02$).

C. Analyse multivariée

Etant donné que la variation de la fonction rénale pouvait s'exprimer de deux façons (en valeur absolue et en pourcentage), **deux modèles d'analyses multivariées** ont été proposés en tenant compte des variables identifiées comme significativement associées à la mortalité, lors de l'analyse univariée (Tableau 3).

| MODELE N°1 selon DFG en valeur absolue | | | |
|---|-------------|------------------|--------------------|
| VARIABLE D'INTERET | HR | IC95% | valeur de p |
| Survenue d'évènements cardio-vasculaires | 1,54 | 0,82-2,87 | 0,18 |
| Delta du DFG (mL/min/an) | 1,02 | 0,98-1,05 | 0,35 |
| CKD-EPI H1 | 1,02 | 1,01-1,03 | 0,02 |
| delta albumine (%/an) | 7,19 | 0,68-76,92 | 0,10 |

| MODELE N°2 selon DFG en % par an | | | |
|--|-------------|------------------|--------------------|
| VARIABLE D'INTERET | HR | IC95% | valeur de p |
| Survenue d'évènements cardio-vasculaires | 1,52 | 0,81-2,78 | 0,19 |
| Delta du DFG (%/an) | 5 | 0,52-50,00 | 0,16 |
| CKD-EPI H1 | 1,01 | 1,01-1,04 | 0,05 |
| delta albumine (%/an) | 7,69 | 0,75-100,00 | 0,09 |

HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; H1, 1e hospitalisation ; H2, 2e hospitalisation ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; mL, millilitres ; min, minute ; %/an, pourcentage par an.

Tableau 3. Paramètres associés à la mortalité chez des patients ayant un déclin rapide de la fonction rénale en ml/min par an et en % par an (analyse multivariée).

Les deux modèles montraient une **association indépendante** entre la mortalité et la valeur du DFG lors de la première hospitalisation, selon CKD-EPI. (Modèle n°1 : p=0,0497 ; modèle n°2 : p=0,02)

On ne retrouvait **pas de lien statistique significatif entre la mortalité et le déclin rapide de la fonction rénale**, aussi bien exprimé en mL/min/an qu'en % par an.

III. CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE

A. Analyse univariée

Le critère de jugement secondaire était de déterminer les facteurs prédictifs de déclin rapide de la fonction rénale dans cette population âgée.

Le tableau 4 représente l'analyse univariée des facteurs associés à un déclin rapide de la fonction rénale.

Nous avons choisi de faire deux tableaux, un suivant le **déclin du DFG en ml/min/an** (comme décrit dans la littérature) et un autre tableau suivant le **déclin du DFG en pourcentage par an**.

Les résultats ont été répartis en quatre groupes, en fonction de la sévérité du déclin de la fonction rénale (comme le montrent les intitulés de colonnes).

La première partie représente l'analyse univariée suivant le déclin du DFG en **ml/min par an**.

| Groupes de sévérité du déclin du DFG en mL/min/an | Tous | *[5-7] | *[8-11] | *[12-17] | *[17-41] | valeurs de p |
|---|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Variables d'intérêt | n=125 | n=36 | n=29 | n=29 | n=31 | |
| CARACTERISTIQUES COMMUNES | | | | | | |
| Déclin moyen du DFG (en mL/min par an) | 13,0 ± 7,4 | 6,1 ± 0,8 | 9,6 ± 1,1 | 14,1 ± 1,7 | 23,3 ± 6,3 | |
| Age (années) | 85,5 ± 6,0 | 85,1 ± 6,5 | 85,5 ± 5,4 | 86,9 ± 6,4 | 84,8 ± 5,7 | 0,95 |
| Sexe : Femmes | 79 (63%) | 21 (58%) | 18 (62%) | 19 (66%) | 21 (68%) | 0,41 |
| Diabète | 32 (26%) | 13 (36%) | 5 (17%) | 4 (14%) | 10 (32%) | 0,69 |
| Coronaropathie | 35 (28%) | 9 (25%) | 7 (24%) | 9 (31%) | 10 (32%) | 0,62 |
| Emboles artériels | 14 (11%) | 4 (11%) | 2 (7%) | 4 (14%) | 4 (13%) | 0,57 |
| AVC | 27 (22%) | 9 (25%) | 6 (21%) | 5 (17%) | 7 (23%) | 0,74 |
| AOMI | 22 (18%) | 8 (22%) | 2 (7%) | 4 (14%) | 8 (26%) | 0,73 |
| Survenue événements cardio-vasculaires | 30 (24%) | 4 (11%) | 9 (31%) | 7 (24%) | 10 (32%) | 0,07 |

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage).

**déclin du DFG compris entre [valeur inférieur-valeur supérieur] mL/min par an.*

| CARACTERISTIQUES 1^e HOSPITALISATION | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| CKD-EPI (mL/min/1,73m ²) | 62,0 ± 19,0 | 58,0 ± 21,1 | 61,2 ± 21,1 | 62,3 ± 18,5 | 67,0 ± 13,6 | 0,06 |
| DMS (jours) | 17,2 ± 12,1 | 18 ± 12,5 | 18,2 ± 11,5 | 16,3 ± 13,5 | 16,1 ± 11,6 | 0,51 |
| Hb (g/l) | 11,9 ± 1,9 | 12,5 ± 1,5 | 12,0 ± 2,3 | 11,5 ± 2,1 | 11,6 ± 1,9 | 0,04 |
| VGM (fl) | 90,9 ± 7,5 | 90,9 ± 5,9 | 92,3 ± 8,6 | 91,7 ± 7,6 | 89,1 ± 7,9 | 0,47 |
| IRA | 17 (14%) | 6 (17%) | 5 (17%) | 5 (17%) | 1 (3%) | 0,09 |
| GIR | 3,2 ± 1,2 | 3,2 ± 1,4 | 3,2 ± 1,2 | 3,4 ± 1,3 | 3,1 ± 1,4 | 0,96 |
| Poids (kgs) | 68,2 ± 14,0 | 67,7 ± 13,9 | 73,9 ± 15,8 | 67,5 ± 12,9 | 65,1 ± 13,3 | 0,66 |
| Albumine (g/l) | 34,3 ± 4,1 | 34,6 ± 4,4 | 33,9 ± 2,9 | 34,3 ± 4,1 | 34,5 ± 4,8 | 0,94 |
| Mode de vie | | | | | | 0,26 |
| DOM | 76 (62%) | 20 (59%) | 16 (66%) | 18 (62%) | 19 (61%) | |
| EHPAD | 37 (30%) | 8 (23%) | 8 (28%) | 10 (35%) | 11 (35%) | |
| FOY LOG | 9 (7%) | 6 (18%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 1 (3%) | |
| AUTRES | 1 (1%) | 0 | 1 (3%) | 0 | 0 | |
| Items du Charlson | | | | | | |
| IC congestive | 61 (49%) | 17 (47%) | 11 (38%) | 17 (59%) | 16 (52%) | 0,51 |
| Démence | 50 (40%) | 16 (44%) | 12 (41%) | 11 (38%) | 11 (35%) | 0,58 |
| Maladie pulmonaire chronique | 25 (20%) | 6 (17%) | 7 (24%) | 5 (17%) | 7 (23%) | 0,5 |
| Maladie rhumatologique | 11 (9%) | 1 (3%) | 2 (7%) | 4 (14%) | 4 (13%) | 0,09 |
| Diabète compliqué | 4 (3%) | 3 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,33 |
| Hémi/paraplégie | 9 (7%) | 3 (8%) | 4 (14%) | 0 (0%) | 2 (6%) | 0,27 |
| Insuffisance rénale | 54 (43%) | 21 (58%) | 13 (45%) | 12 (41%) | 8 (26%) | 0,01 |
| Cancer (incluant leucémie et lymphome) | 29 (23%) | 5 (14%) | 8(28%) | 8 (28%) | 8 (26%) | 0,39 |
| Hépatopathie légère | 4 (3%) | 2 (6%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,29 |
| Hépatopathie modérée + sévère | 1 (1%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,12 |
| Cancer métastatique | 6 (5%) | 3 (8%) | 2 (7%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,23 |
| VIH/SIDA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |
| Total Charlson | 3,5 ± 2,4 | 3,9 ± 2,7 | 3,7 ± 2,5 | 3,3 ± 1,9 | 3,3 ± 2,2 | 0,22 |
| Médicaments | | | | | | |
| Nombre médicaments | 7,1 ± 2,7 | 6,9 ± 2,8 | 6,8 ± 2,1 | 7,0 ± 2,7 | 7,3 ± 3,2 | 0,39 |
| IEC/ARA2 | 58 (47%) | 18 (50%) | 11 (39%) | 15 (52%) | 14 (45%) | 0,81 |
| Diurétiques anse | 50 (40%) | 14 (39%) | 9 (32%) | 13 (45%) | 14 (45%) | 0,45 |
| Thiazidique | 10 (8%) | 3 (8%) | 3 (11%) | 2 (7%) | 2 (6%) | 0,92 |
| Indapamide | 1 (1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,38 |
| Ciclétanine | 2 (2%) | 0 (0%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,43 |
| Antialdostérone | 9 (7%) | 5 (14%) | 1 (4%) | 1 (3%) | 2 (6%) | 0,23 |
| Amiloride | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,00 |

H1, 1^e hospitalisation ; H2, 2^e hospitalisation ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen ; mL, millilitres ; min, minute ; kgs, kilogrammes ; g/l, grammes par litre ; GIR, groupes iso-ressources ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante des membres inférieurs ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; DSM, durée moyenne de séjour ; EHPAD, établissement d'hébergement des personnes âgées dépendantes ; DOM, domicile ; FOY, LOG foyer logement ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA, syndrome d'immuno-déficience acquise ; IEC/ARA2, Inhibiteur de l'enzyme de conversion/Antagonistes du récepteur de l'angiotensine.

Tableau 4a. Paramètres associés à un déclin rapide de la fonction rénale, selon DFG en ml/min/an (analyse univariée).

En ce qui concerne le déclin du DFG en mL/min par an, les critères significativement associés étaient la présence d'une insuffisance rénale, ainsi que la valeur de l'hémoglobine au cours de la première hospitalisation, lors de l'analyse univariée.

La deuxième partie représente l'analyse univariée suivant le déclin du DFG en **pourcentage par an**.

| Groupes de sévérité du déclin du DFG en % par an | Tous | *[5-12%] | *[13-19%] | *[20-30%] | *[30-71%] | Valeur de p |
|---|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Variables d'intérêt | n=125 | n=30 | n=31 | n=33 | n=31 | |
| CARACTERISTIQUES COMMUNES | | | | | | |
| Déclin moyen du DFG (en % par an) | 23 ± 13 | 9 ± 2 | 16 ± 2 | 24 ± 3 | 418 ± 10 | |
| Age (années) | 86 ± 6 | 83 ± 7 | 86 ± 5 | 87 ± 6 | 86 ± 6 | 0,04 |
| Sexe : Femmes | 79 (63%) | 17 (57%) | 20 (65%) | 22 (67%) | 20 (65%) | 0,72 |
| Diabète | 32 (26%) | 6 (20%) | 9 (29%) | 12 (36%) | 8 (26%) | 0,87 |
| Coronaropathie | 35 (28%) | 6 (20%) | 9 (29%) | 12 (36%) | 8 (26%) | 0,24 |
| Emboles artériels | 14 (11%) | 3 (10%) | 4 (13%) | 3 (9%) | 4 (13%) | 0,67 |
| AVC | 27 (22%) | 8 (27%) | 5 (16%) | 3 (9%) | 11 (35%) | 0,80 |
| AOMI | 22 (18%) | 5 (17%) | 3 (10%) | 7 (21%) | 7 (23%) | 0,27 |
| Survenue d'événements cardiovasculaires | 30 (24%) | 5 (17%) | 5 (16%) | 10 (30%) | 10 (32%) | 0,07 |

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage).

**déclin du DFG compris entre [valeur inférieur-valeur supérieur] % par an*

| CARACTERISTIQUES 1^e HOSPITALISATION | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| CKD-EPI (mL/min/1,73m²) | 62,0 ± 19,0 | 73,3 ± 14,9 | 65,1 ± 16,5 | 56,8 ± 20,6 | 53,5 ± 17,7 | <0,01 |
| DMS (jours) | 17,2 ± 12,2 | 17,8 ± 10,9 | 20,2 ± 14,4 | 16,7 ± 12,4 | 14,4 ± 10,5 | 0,23 |
| Hb (g/l) | 11,9 ± 1,9 | 12,3 ± 1,8 | 12,4 ± 2,2 | 11,3 ± 1,6 | 11,9 ± 2,1 | 0,07 |
| VGM (fL) | 90,9 ± 7,5 | 90,6 ± 4,3 | 91,5 ± 7,2 | 91,4 ± 9,9 | 90,3 ± 7,7 | 0,98 |
| IRA | 17 (14%) | 4 (13%) | 5 (16%) | 7 (21%) | 1 (3%) | 0,43 |
| GIR | 3,2 ± 1,3 | 3,0 ± 1,3 | 3,7 ± 1,2 | 3,4 ± 1,3 | 2,8 ± 1,3 | 0,97 |
| Poids (kgs) | 68,3 ± 14,0 | 66,8 ± 14,2 | 71,8 ± 12,3 | 61,5 ± 12,9 | 70,5 ± 15,2 | 0,45 |
| Albumine (g/l) | 34,3 ± 4,1 | 34,2 ± 4,6 | 34,2 ± 3,6 | 33,8 ± 4,1 | 35,1 ± 4,1 | 0,34 |
| Mode de vie : | | | | | | 0,37 |
| DOM | 76 (62%) | 17 (61%) | 20 (65%) | 21 (64%) | 18 (58%) | |
| EHPAD | 37 (30%) | 6 (21%) | 8 (26%) | 10 (30%) | 13 (42%) | |
| FOY LOG | 9 (7%) | 4 (14%) | 3 (10%) | 2 (6%) | 0 (0%) | |
| AUTRES | 1 (1%) | 1 (4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Items du Charlson | | | | | | |
| IC congestive | 61 (49%) | 9 (30%) | 15 (48%) | 19 (58%) | 18 (58%) | 0,01 |
| Démence | 50 (40%) | 17 (57%) | 11 (35%) | 5 (21%) | 15 (48%) | 0,32 |
| Maladie pulmonaire chronique | 25 (20%) | 3 (10%) | 11 (35%) | 3 (9%) | 8 (26%) | 0,57 |
| Maladie rhumatologique | 11 (9%) | 2 (7%) | 1 (3%) | 5 (15%) | 3 (10%) | 0,11 |
| Diabète compliqué | 4 (3%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 0,71 |
| Hémi/paraplégie | 9 (7%) | 4 (13%) | 3 (10%) | 0 (0%) | 2 (6%) | 0,11 |
| Insuffisance rénale | 54 (43%) | 9 (30%) | 10 (32%) | 19 (58%) | 16 (52%) | 0,01 |
| Cancer (incluant leucémie et lymphome) | 29 (23%) | 6 (20%) | 7 (23%) | 7 (21%) | 9 (29%) | 0,66 |
| Hépatopathie légère | 4 (3%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 2 (6%) | 0 (0%) | 0,64 |
| Hépatopathie modérée + sévère | 1 (1%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,33 |
| Cancer métastatique | 6 (5%) | 3 (10%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 2 (6%) | 0,55 |
| VIH/SIDA | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| Total Charlson | 3,5 ± 2,4 | 3,7 ± 2,9 | 3,1 ± 1,8 | 3,2 ± 2,2 | 4,1 ± 2,3 | 0,41 |
| Médicaments | | | | | | |
| Nombre médicaments | 7,0 ± 2,7 | 6,2 ± 2,1 | 7,1 ± 3,2 | 7,2 ± 3,0 | 7,5 ± 2,3 | 0,04 |
| IEC/ARA2 | 58 (47%) | 11 (37%) | 14 (47%) | 19 (58%) | 14 (45%) | 0,16 |
| Diurétiques anse | 50 (40%) | 7 (23%) | 13 (43%) | 14 (42%) | 16 (52%) | 0,01 |
| Thiazidique | 10 (8%) | 3 (10%) | 3 (10%) | 3 (9%) | 1 (3%) | 0,35 |
| Indapamide | 1 (1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,35 |
| Cicléstanine | 2 (2%) | 1 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 0,99 |
| Antialdostérone | 9 (7%) | 4 (13%) | 1 (3%) | 3 (9%) | 1 (3%) | 0,15 |
| Amiloride | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |

H1, 1^e hospitalisation ; H2, 2^e hospitalisation ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen ; mL, millilitres ; min, minute ; kgs, kilogrammes ; g/l, grammes par litre ; GIR, groupes iso-ressources ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artérite oblitérante des membres inférieurs ; IRA, insuffisance rénale aiguë ; DSM, durée moyenne de séjour ; EHPAD, établissement d'hébergement des personnes âgées dépendantes ; DOM, domicile ; FOY, LOG foyer logement ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA, syndrome d'immuno-déficience acquise ; IEC/ARA2, Inhibiteur de l'enzyme de conversion/Antagonistes du récepteur de l'angiotensine.

Tableau 4b. Paramètres associés à un déclin rapide de la fonction rénale, selon DFG en pourcentage par an (analyse univariée).

En ce qui concerne la vitesse du déclin du DFG en pourcentage par an, les critères significatifs étaient l'âge, l'insuffisance cardiaque congestive, la présence d'une insuffisance rénale, le CKD-EPI, la prise de diurétique de l'anse et le nombre de médicaments au cours de la première hospitalisation, en analyse univariée.

B. Analyse multivariée

Le tableau 5 met en évidence l'analyse multivariée sur les facteurs prédictifs de déclin rapide de la fonction rénale.

La première partie représente les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale, en fonction du DFG en **ml/min par an**.

| MODELE selon DFG en ml/min par an | | | |
|--|-----------|---------------|--------------------|
| VARIABLES D'INTERET | HR | IC 95% | VALEUR DE P |
| Insuffisance rénale | 0,79 | 0,66-0,94 | 0,01 |
| Hb H1 | 0,95 | 0,91-0,99 | 0,03 |

IC : intervalle de confiance, H1 : première hospitalisation, Hb : hémoglobine ; mL, millilitre ; min, minute.

Tableau 5a. Facteurs prédictifs de déclin rapide de la fonction rénale, selon DFG en ml/min/an (analyse multivariée).

Selon l'analyse multivariée, il existait une **association significative** avec l'existence d'une insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min) et la valeur de l'hémoglobine lors de la première hospitalisation.

La deuxième partie représente l'analyse multivariée, en fonction du DFG en **pourcentage par an**, répartis selon deux modèles de régression (avec CKD EPI H1 ou IR).

| MODELES selon DFG % par an | MODELE N°1 | | MODELE N°2 | |
|--|--|--------------------|--|-------------|
| VARIABLES D'INTERET | Coefficient de régression (IC 95%) | p | Coefficient de régression (IC 95%) | p |
| Age (en années) | 1,00 (0,99-1,02) | 0,66 | 1,00 (0,99-1,03) | 0,36 |
| CKD-EPI H1 (en mL/min/1,73m²) | 0,99 (0,98-0,99) | < 0,0001 | - | - |
| IR (oui vs non) | - | - | 1,25 (1,00-1,56) | 0,05 |
| ICa congestive (oui vs non) | 1,05 (0,83-1,33) | 0,69 | 1,15 (0,90-1,47) | 0,27 |
| Nombre médicaments H1 | 1,02 (0,98-1,05) | 0,40 | 0,99 (0,94-1,04) | 0,62 |
| Prescription de diurétique de l'anse (oui vs non) | 1,06 (0,83-1,35) | 0,66 | 1,12 (0,87-1,45) | 0,36 |

IC : intervalle de confiance, H1 : première hospitalisation ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration, IR : insuffisance rénale, ICa : insuffisance cardiaque.

Tableau 5b. Paramètres prédictifs de déclin rapide de la fonction rénale en % par an (analyse multivariée).

Le seul facteur qui restait significativement associé au déclin rapide de la fonction rénale en pourcentage par an était **la fonction rénale de la première hospitalisation**, qu'elle soit exprimée en valeur continue par le CKD-EPI (0,99 (0,98-0,99) ; $p < 0,0001$), ou en variable dichotomique par « existence d'une insuffisance rénale : oui/non » (1,25 (1,00-1,56) ; $p = 0,049$).

DISCUSSION

Dans cette étude, l'objectif principal était de voir si la sévérité du déclin de la fonction rénale était associée à la mortalité et d'identifier les éventuels facteurs prédictifs de cette mortalité, dans cette population à risque que sont les sujets âgés présentant un déclin rapide ($\geq 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ par an) de la fonction rénale, hospitalisés en gériatrie à au moins deux reprises sur un intervalle court.

Nos résultats ne montraient pas de relation significative entre la mortalité et la vitesse du déclin de la fonction rénale dans cette population.

Par contre, nous avons retrouvé une association indépendante entre la mortalité et la fonction rénale lors de la première hospitalisation.

Dans un second temps, nous avons étudié les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale chez ces mêmes patients.

Lorsque le déclin de la fonction rénale était exprimé en mL/min par an, il existait une association significative avec l'insuffisance rénale et la valeur de l'hémoglobine de la première hospitalisation.

Lorsqu'il était exprimé en pourcentage par an, le seul facteur qui restait significativement associé était la fonction rénale lors de la première hospitalisation, qu'elle soit exprimée en variable continue (CKC-EPI) ou en variable dichotomique (existence d'une insuffisance rénale, oui/non, en considérant le seuil de DFG à $60\text{ mL}/\text{min}$).

I. METHODE DE L'ETUDE

A. Caractéristiques de la population étudiée

Dans notre étude, les patients étaient **hospitalisés** en gériatrie, avec une durée moyenne de séjour de $17,2 \pm 12,2$ jours au cours de la première hospitalisation ($18,5 \pm 15,4$ jours au cours de la deuxième hospitalisation) et une durée moyenne de suivi de **379 jours**.

La plupart des études sur le déclin rapide de la fonction rénale ont, au contraire, été réalisées en ambulatoire, avec un suivi moyen plus long [12, 13, 16-21].

Dans notre étude, il y avait une majorité de femmes, soit **63% de femmes**, concordant avec les données de la littérature [12-14, 18-20, 23].

L'âge moyen de la population était de **85 ± 6 ans**, représentant assez bien la population gériatrique, actuellement. Une étude sur les caractéristiques des patients hospitalisés en gériatrie, réalisée dans 9 CHU français, avait une moyenne d'âge similaire ($86,4 \pm 5,8$ ans) [22].

La plupart des études de la littérature rapportent un seuil à 65 ans, pour définir une population âgée, en référence aux critères définis par l'OMS [1]. Toutefois, cet âge reflète peu les problématiques gériatriques et gérontologiques.

Peu d'études sur le déclin rapide de la fonction rénale ont une moyenne d'âge aussi haute, quelle que soit la nationalité [12-14, 16, 18, 20, 23].

D'autre part, le débit de filtration glomérulaire moyen (selon l'équation CKD-EPI), durant la première hospitalisation, était de **62 ± 19 ml/min/1,73m²**, et avait tendance à diminuer au cours de la deuxième hospitalisation. Ces chiffres sont un peu plus bas que ceux de la littérature, qui ont tendance à avoir une clairance de créatinine moyenne autour de 75 mL/min/1,73m² [12-14]. Seule l'étude américaine de 2011 [20] s'intéressant aux patients insuffisants rénaux chroniques, avait une clairance moyenne plus basse, aux alentours de 49 mL/min/1,73m².

Ceci est probablement en lien avec l'âge dans notre étude, exposant notre population à un risque accru d'insuffisance rénale chronique.

Cependant, comme on l'a vu précédemment, le vieillissement physiologique du rein reste sujet de nombreux débats, notamment en ce qui concerne l'étiologie du déclin de la fonction rénale chez la personne âgée (physiologique lié à l'âge ou pathologique avec une maladie rénale sous-jacente). Certaines études décrivent un déclin rénal lié à l'âge, induit par des **modifications histologiques**, avec notamment l'apparition d'une glomérulo-sclérose, de modifications vasculaires, mais aussi de modifications au niveau des médiateurs provoquant un stress oxydatif [7, 8, 24-27]. Malgré tout, le niveau de déclin rénal lié à l'âge reste controversé dans ces mêmes études [24-27].

Dans notre étude, moins de la moitié des patients avaient une insuffisance rénale chronique, quel que soit le stade, lors de la première hospitalisation, soit un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m² (selon les recommandations KDIGO 2012 [10]).

Peu d'études portant sur le déclin rapide de la fonction rénale ont analysé ce critère.

Nos données restent assez différentes de celles de la littérature, en lien, probablement, avec une **population plus âgée** dans notre étude et donc plus fragile.

| ETUDES | NOTRE ETUDE | Chowdhury [16] | Rein [12] | Rifkin [13] | Turin [14] | Sumida [17] | Al Aly [18] | Matsushita [19] | Perkins [20] | Khan [21] | Turin [23] |
|--|-------------|----------------|------------------|---------------------------|------------|--------------------|-------------|-----------------|--------------|----------------|------------|
| ORIGINE | France | Australie | USA | USA | Canada | USA | USA | USA | USA | Canada | Canada |
| % FEMMES | 63% | 50% | non défini | 60% | 60% | 0% (vétérans) | 0% | non défini | 60% | 14% | 65% |
| MOY AGE (années) | 85 ± 6 | 72 ± 5 | 62 ± 10 | 72 ± 5 | 58 | 69 ± 11 | 72 | 54 | 75 ± 10 | 60 ± 10 | 54 |
| SUIVI | 379 jours | 4,1 ans | 4 ans | 7 ans | 2,5 ans | 2 ans | 5,7 ans | non défini | 3,4 ans | 35 mois | non défini |
| AMBULATOIRE | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| IRC | 43% | non défini | 34% | non défini | 10% | 100% | 100% | non défini | 100% | 33% | non défini |
| DFG moyen (ml/min/1,73m ²) | 62 ± 19 | non défini | 78 ± 5 | non défini | non défini | 13 | non défini | non défini | 49 ± 9 | non défini | non défini |
| PATHOLOGIE | multiples | sous antiHTA | Coronaro-graphie | cardiaque | non défini | en attente dialyse | PR + IRC | cardiaque | IRC | Dysfonction VG | sain |
| DECLIN RAPIDE (ml/min par an) | ≥ 5 | non défini | >5 | >3 | ≥5 | ≥5 | >4 | >5 | non défini | ≥15 | ≥5 |
| EQUATION | CKD-EPI | CKD-EPI | CKD-EPI | cystatine C et créatinine | CKD-EPI | CKD-EPI | MDRD | MDRD | CKD-EPI | non défini | CKD-EPI |
| MORTALITE | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |

%, pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire ; ml, millilitre ; Min, minute ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; AntiHTA, sous antihypertenseurs ; USA, Unites States of America ; PR, Polyarthrite Rhumatoïde ; VG, ventricule Gauche.

Tableau 6. Comparaison d'études sur le déclin rapide de la fonction rénale et la mortalité (Caractéristiques de base).

B. Choix de l'équation CKD-EPI :

L'estimation du débit de filtration glomérulaire est compliquée et sa méthode reste discutable chez les personnes âgées.

Selon la littérature, le « gold standard » est la mesure de la clairance de l'inuline [28, 29], coûteuse et compliquée à réaliser en pratique courante, d'où le développement d'équations pour estimer le débit de filtration glomérulaire.

Néanmoins, avec l'âge, il y a des changements au niveau rénal et au niveau de la masse musculaire pouvant affecter le calcul du DFG.

Actuellement, les équations MDRD (simplified Modification of Diet in Renal Disease) et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) sont les plus utilisées pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire [11, 13, 29].

L'équation CKD-EPI comporterait moins de biais que l'équation MDRD, notamment chez les plus de 65 ans et pour des DFG proches de la normale, avec une meilleure précision [11, 29, 30].

Il existe, tout de même, encore des controverses concernant l'équation la plus adaptée, du fait de certaines limites liées à l'âge [31].

Tout d'abord, certaines études décrivent des limites avec la créatininémie, ayant entraîné le développement d'équations du DFG basées sur d'autres biomarqueurs, tels que la Cystatine C [32-34]. Une étude [32] a montré qu'il y avait une meilleure corrélation entre la Cystatine C sanguine et la clairance de l'inuline, en comparaison avec la créatininémie.

Cependant, l'utilisation de la Cystatine C pour l'estimation du DFG reste compliquée à obtenir en laboratoire et sa mesure est beaucoup plus chère que celle de la créatininémie.

D'autre part, le Berlin Initiative Study (BIS) a développé une équation dont le but est d'obtenir une estimation du débit de filtration glomérulaire plus précise chez les personnes âgées. Mais, l'équation BIS 1 semble aussi comporter des biais, avec notamment une perte de fiabilité lorsqu'il y a des variations du DFG. Une autre équation BIS 2 a été développée récemment et semble plus adaptée chez les personnes âgées [35, 36].

Cependant, elle ne fait pas partie des recommandations actuelles.

Selon le **KDIGO 2012** [11] et l'**HAS** [10], l'utilisation de **l'équation du CKD-EPI** est la référence pour l'estimation du DFG en pratique courante car elle est la plus fiable, quel que soit l'âge.

A noter, l'équation de Cockcroft et Gault reste largement utilisée en pratique clinique pour adapter les posologies des médicaments, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits [11].

Nous nous sommes donc appuyés sur les recommandations françaises et internationales pour choisir l'équation CKD-EPI dans notre étude, afin de définir le débit de filtration glomérulaire.

C. Déclin rapide de la fonction rénale

Nous avons défini le déclin rapide de la fonction rénale pour une dégradation du DFG **supérieure ou égale à 5 mL/min/1,73m² par an**, selon l'équation CKD-EPI, comme rapporté dans la littérature [12-15, 37], **selon les recommandations du KDIGO 2012** [11].

Il est à noter une certaine hétérogénéité dans la littérature, puisque certains auteurs ont retenu un déclin rapide de la fonction rénale plus bas, avec, par exemple, des seuils à 3 mL/min/an [13, 18] (Tableau 6).

Nous avons souhaité analyser, en parallèle, le déclin de la fonction rénale exprimé **en mL/min/1,73m² par an** et celui exprimé **en pourcentage par an**, déjà réalisés dans certaines études [23, 38].

II. CRITERES DE JUGEMENT DE L'ETUDE

A. Critère de jugement principal

1. Mortalité

Le critère de jugement principal était d'établir la relation entre la sévérité du déclin de la fonction rénale et la mortalité dans notre population de sujets âgés hospitalisés et d'identifier les facteurs prédictifs de cette mortalité.

Notre étude n'a **pas** trouvé **de relation statistiquement significative** entre la mortalité et la vitesse du déclin du débit de filtration glomérulaire, qu'il soit exprimé en mL/min par an ou en pourcentage par an.

Lors de l'analyse univariée, les facteurs significativement associés à la mortalité étaient les deltas du DFG en mL/min par an ainsi qu'en pourcentage par an, le delta de l'albuminémie en pourcentage par an, la valeur du DFG selon l'équation CKD-EPI au cours de la première hospitalisation et la survenue d'événements cardiovasculaires.

Cependant, en multivariée, **seule la valeur du DFG** lors de la première hospitalisation selon CKD-EPI est revenue significative.

Certaines études, réalisées dans d'autres conditions, avaient pourtant mis en évidence cette relation entre le déclin rapide de la fonction rénale et la mortalité [12, 16, 21].

D'autres études avaient aussi montré que la variation de la fonction rénale (que ce soit une amélioration ou un déclin) était associée à une majoration de la mortalité [14, 17, 19, 20] (Tableau 7a). L'étude canadienne de Turin et al. [14] démontrait ainsi qu'une augmentation du risque de mortalité était associée au déclin rapide de la fonction rénale que ce soit en valeur absolue (défini comme ≥ 5 mL/min par an) ou en pourcentage par an ($\geq 7\%$ par an) chez une population d'âge moyen. Cette étude trouvait aussi une association entre la mortalité et l'amélioration du DFG.

Dans notre étude, nous n'avons **pas mis en évidence cette association**, probablement en rapport avec l'âge avancé et les comorbidités de la population étudiée, dans une population constituée exclusivement de « déclineurs rapides ».

De plus, on peut se poser la question d'un délai de suivi suffisant dans notre étude, la mortalité ayant été considérée à la date de point du 31/12/2016, soit près d'un an de recul.

Enfin, le fait que les mesures de la fonction rénale aient été réalisées au cours d'une hospitalisation aigue, contrairement aux précédentes études, peut aussi nous interroger.

Est-ce que le résultat serait similaire avec des mesures réalisées en ambulatoire chez une population très âgée ?

| ETUDES | NOTRE ETUDE | Chowdhury [16] | Rein [12] | Rifkin [13] | Turin [14] | Sumida [17] | Al Aly [18] | Matsushita [19] | Perkins [20] | Khan [21] | Turin [23] |
|--|-------------|----------------|-----------------|-------------|------------|--------------------|-------------|-----------------|--------------|----------------|------------|
| ORIGINE | France | Australie | USA | USA | Canada | USA | USA | USA | USA | Canada | Canada |
| % FEMMES | 63% | 50% | non défini | 60% | 60% | 0% (vétérans) | 0% | non défini | 60% | 14% | 65% |
| MOY AGE (années) | 85 ± 6 | 72 ± 5 | 62 ± 10 | 72 ± 5 | 58 | 69 ± 11 | 72 | 54 | 75 ± 10 | 60 ± 10 | 54 |
| SUIVI | 379 jours | 4,1 ans | 4 ans | 7 ans | 2,5 ans | 2 ans | 5,7 ans | non défini | 3,4 ans | 35 mois | non défini |
| AMBULATOIRE | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| IRC | 43% | non défini | 34% | non défini | 10% | 100% | 100% | non défini | 100% | 33% | non défini |
| DFG moyen (ml/min/1,73m ²) | 62 ± 19 | non défini | 78 ± 5 | non défini | non défini | 13 | non défini | non défini | 49 ± 9 | non défini | non défini |
| PATHOLOGIES | multiples | sous antiHTA | coronarographie | cardiaque | non défini | en attente dialyse | PR + IRC | cardiaque | IRC | Dysfonction VG | sain |
| DECLIN RAPIDE (ml/min par an) | ≥ 5 | non défini | >5 | >3 | ≥5 | ≥5 | >4 | >5 | non défini | ≥15 | ≥5 |
| EQUATION | CKD-EPI | CKD-EPI | CKD-EPI | MDRD | CKD-EPI | CKD-EPI | MDRD | MDRD | CKD-EPI | non défini | CKD-EPI |
| MORTALITE | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |

%, pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire ; Ml, millilitre ; Min, minute ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; AntiHTA, sous antihypertenseurs ; USA, Unites States of America ; PR, Polyarthrite Rhumatoïde ; VG, ventricule Gauche.

Tableau 7a. Comparaison d'études sur le déclin rapide de la fonction rénale et la mortalité (Critère de jugement principal).

2. Facteurs prédictifs de mortalité

Nous avons, cependant, mis en évidence une relation significative entre la mortalité et l'estimation du **débit de filtration glomérulaire initial évalué lors de la première hospitalisation**.

Aucun autre facteur prédictif de la mortalité n'a été retrouvé dans notre étude.

Chez des patients plus jeunes ou dans une population particulière au regard d'une pathologie ciblée, certaines études, qui établissaient une relation entre le déclin rapide de la fonction rénale et la mortalité, ne trouvaient pas d'implication de la fonction rénale de base [12, 13].

De son côté, l'étude de Perkins et al. [20] avait mis en évidence des facteurs indépendamment associés à la mortalité tels que l'âge, le sexe masculin, l'hépatopathie chronique, un score de Charlson haut, l'utilisation de bêta-bloquants, d'aspirine ou Coumadine, et la protéinurie de base. A contrario, un IMC élevé, la PAD (pression Artérielle Diastolique), **l'estimation du DFG de base** et le niveau du HDLc étaient plutôt associés à une **diminution du risque de mortalité** dans cette étude.

Cependant, d'autres études n'étudiant pas exclusivement le déclin rapide de la fonction rénale, avaient aussi retrouvé cette relation [21, 39-41] (Tableau 7b).

A notre connaissance, cette étude est la première à établir une relation entre la fonction rénale initiale et la mortalité chez des patients âgés ayant un déclin rapide de la fonction rénale.

| ETUDES | NOTRE ETUDE | Rein [12] | Rifkin [13] | Perkins [20] | Khan [21] | Go [39] | Formiga [40] | Pajulammi [41] |
|--|--------------------|------------------|---------------------------|---------------------|------------------|----------------|---------------------|-----------------------|
| ORIGINE | France | USA | USA | USA | Canada | USA | Espagne | Finlande |
| % FEMMES | 63% | non défini | 60% | 60% | 14% | 55% | 54% | 75% |
| MOY AGE (années) | 85 ± 6 | 62 ± 10 | 72 ± 5 | 75 ± 10 | 60 ± 10 | 52 | 78 ± 9 | 84 |
| SUIVI | 379 jours | 4 ans | 7 ans | 3,4 ans | 35 mois | 2,8 ans | 1 an | non défini |
| AMBULATOIRE | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | NON |
| IRC | 43% | 34% | non défini | 100% | 33% | non défini | 52% | 20% |
| DFG moyen (ml/min/1,73m ²) | 62 ± 19 | 78 ± 5 | non défini | 49 ± 9 | non défini | non défini | 60 ± 26 | non défini |
| PATHOLOGIES | multiples | coronarographie | cardiaques | IRC | Dysfonction VG | non défini | IC aigue | Fracture de hanche |
| DECLIN RAPIDE (ml/min par an) | ≥ 5 | >5 | >3 | non étudié | ≥15 | non étudié | non étudié | non étudié |
| EQUATION | CKD-EPI | CKD-EPI | cystatine C et créatinine | CKD-EPI | non défini | MDRD | MDRD | CKD-EPI |
| MORTALITE | NON | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| FOINCTION RENALE DE BASE | OUI | OUI | NON | NON | OUI | OUI | OUI | OUI |

%, pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; DFG, Débit de Filtration Glomérulaire ; ml, millilitre ; Min, minute ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; USA, Unites States of America ; VG, ventricule Gauche ; IC, insuffisance cardiaque.

Tableau 7b. Comparaison d'études sur les facteurs prédictifs de mortalité associés au déclin rapide de la fonction rénale (Critère de jugement principal).

B. Critère de jugement secondaire

Le critère de jugement secondaire était de déterminer les facteurs prédictifs de déclin rapide de la fonction rénale dans cette population de patients âgés.

Seules les variables reflétant la **fonction rénale initiale** ainsi que **l'hémoglobine initiale** permettent de prédire le déclin rapide de la fonction rénale, selon notre analyse multivariée.

En effet, nous retrouvions une association significative, en analyse multivariée, entre le déclin rapide de la fonction rénale, **en valeur absolue**, et la fonction rénale initiale (exprimée par la présence d'une insuffisance rénale ou non, définie par un DFG < à 60 mL/min), ainsi que l'hémoglobine lors de la première hospitalisation (en retenant le seuil de l'OMS, à savoir 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme [42]).

Le seul facteur qui restait significativement associé au déclin de la fonction rénale, en **pourcentage par an**, était la fonction rénale lors de la première hospitalisation, qu'elle soit exprimée en valeur continue par le CKD-EPI ou par l'existence d'une insuffisance rénale ou non.

Nous retrouvons des similitudes dans la littérature concernant la **fonction rénale de base** [16, 38, 43-45] (Tableau 8a).

Cependant, ces études n'avaient, pour la plupart, pas donné de définition précise du déclin rapide de la fonction rénale.

De plus, contrairement à ces études établies en milieu ambulatoire, nous avons des données hospitalières de la fonction rénale initiale.

| ETUDES | Baba [38] | Imai [43] | Chowdhury (16) | Schroten [44] | Hemmelgarn [45] | Bansal [46] |
|--|------------|------------|----------------|----------------------|-----------------|--------------------------------|
| ORIGINE | Japon | Japon | Australie | Pays-bas | Canda | USA |
| % FEMMES | 53% | 81% | non défini | 15% | non défini | non défini |
| MOY AGE (années) | 42 | non défini | 72 | 58 ± 12 | non défini | 59 |
| SUIVI MEDIAN | non défini | non défini | 4,1 ns | 34,6 mois | 2 ans | 2 ans |
| AMBULATOIRE | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| PATHOLOGIES | sains | sains | Anti-HTA | IC avec FEVG réduite | non défini | IC |
| DECLIN RAPIDE (mL/min/1,73 m ² /an) | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | > 6 |
| EQUATION | japonaise | MDRD | CKD-EPI | non défini | MDRD | MDRD |
| FONCTION RENALE INITIALE | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI (associée à anémie) |
| ANEMIE | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | OUI |

% , pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; IC, insuffisance cardiaque ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire Gauche ; AntiHTA, Antihypertenseurs ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; ml, millilitre ; Min, minute.

Tableau 8a. Comparaison d'études sur les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale, avec la fonction rénale de base.

En ce qui concerne l'**hémoglobine**, certaines études montraient une relation entre l'anémie et le déclin rapide de la fonction rénale. C'est le cas de l'étude de Bansal et al. [46]. A noter, l'anémie était considérée comme un hématoците inférieur à 36% par ces auteurs.

D'autres études retrouvaient des résultats similaires [47, 48]. L'étude de Keane [49] avait aussi établi une relation entre l'anémie et la progression de la fonction rénale chez des patients diabétiques de type 2 (sans analyse claire du déclin rapide de la fonction rénale). Pour information, cette étude montrait aussi un lien avec l'utilisation de diurétiques, identifié seulement dans notre analyse univariée.

Encore une fois, le déclin rapide de la fonction rénale n'était pas clairement défini dans ces études.

Nos résultats sont donc en accord avec les données de la littérature.

Cependant, les critères analysés dans la littérature ne sont pas tout à fait les mêmes que les nôtres, qui correspondent aux recommandations internationales (déclin rapide de la fonction rénale selon KDIGO 2012 [11] et anémie selon la définition de l'OMS [42]).

| ETUDES | Bansal [46] | Jer-Ming Chang [47] | Ohno [48] | Keane [49] |
|---|-------------------------|--------------------------|------------|----------------|
| ORIGINE | USA | Taiwan | Japon | USA |
| % FEMMES | non défini | 36% | 44% | non défini |
| MOY AGE (années) | 59 | 66 ± 12 | 44 ± 5 | non défini |
| SUIVI MEDIAN | 2 ans | non défini | 2 ans | non défini |
| AMBULATOIRE | OUI | NON | OUI | OUI |
| PATHOLOGIES | IC | HVG + IRC (stades 3 à 5) | sains | Diabète type 2 |
| DECLIN RAPIDE (mL/min/1,73m ² /an) | > 6 | non défini | non défini | non défini |
| EQUATION | MDRD | MDRD | japonaise | MDRD |
| FONCTION RENALE INITIALE | OUI (associée à anémie) | non défini | non défini | non défini |
| ANEMIE | OUI | OUI | OUI | OUI |

%, pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; IC, insuffisance cardiaque ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; HVG, Hypertrophie Ventriculaire Gauche ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; ml, millilitre , min, minute.

Tableau 8b. Comparaison d'études sur les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale, avec l'anémie.

Plusieurs hypothèses ont été émises, quant au **mécanisme de l'anémie** sur le déclin de la fonction rénale.

Certaines études ont suggéré que l'**hypoxie** pouvait diminuer la distribution d'oxygène aux cellules tubulaires entraînant une ischémie chronique et une perte de néphrons [50-52]. Certains ont ajouté que l'hypoxie augmenterait aussi l'activité des fibroblastes interstitiels rénaux entraînant une augmentation de la fibrose interstitielle, provoquant donc des dommages rénaux [53].

D'autres théories suggèrent que l'hypoxie causée par l'anémie puisse activer les systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone entraînant ainsi des pathologies cardiaques et rénales [54].

D'autres facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale ont été retrouvés dans la littérature, contrairement à notre étude.

De nombreuses études ont étudié la relation entre le déclin de la fonction rénale et l'**âge**.

Certaines études avaient retrouvé une association entre le déclin de la fonction rénale et l'âge, probablement induit par le vieillissement naturel du rein [55-58].

Les **changements physiologiques sur le plan rénal** induit **par l'âge**, ont été décrits par différents auteurs, dont Musso et al. [27, 59, 60]. Ils associeraient une hypofiltration (induite par la glomérulosclérose), une expansion mésangiale, des modifications vasculaires (athérosclérose entraînant des modifications hémodynamiques), une atrophie tubulaire et une fibrose interstielle. Il y aurait également une modification au niveau des médiateurs avec hyperréactivité des vasoconstricteurs (système renine-angiotensine, catécholamines), une hypo-sensibilité des vasodilatateurs (monoxyde d'azote et prostaglandines), une augmentation d'expression des médiateurs de fibrose, entraînant une accumulation de stress oxydatif.

De plus, avec l'âge, le rein réduirait sa capacité de réparation cellulaire, ses réserves de prolifération, et augmenterait l'apoptose.

Cependant, ce lien entre âge et déclin de la fonction rénale reste controversé.

L'incertitude persiste encore en ce qui concerne l'étiologie réelle du déclin de la fonction rénale chez la personne âgée (liée à l'âge ou pathologique) et son niveau de déclin annuel.

| ETUDES | Baltimore [55] | Lindeman [56] | Cohen [57] | Hollenberg [58] | Baba [38] |
|------------------|----------------|---------------|-------------|--------------------------|------------|
| ORIGINE | USA | USA | Israël | USA | Japon |
| % FEMMES | non défini | non défini | 24% | non défini | 53% |
| MOY AGE (années) | 52 | non défini | 42 ± 8 | 51 ± 6 | 42 |
| SUIVI MEDIAN | non défini | non défini | 7,8 ± 2 ans | non défini | non défini |
| AMBULATOIRE | OUI | non défini | OUI | OUI | OUI |
| PATHOLOGIES | sains | non défini | sains | sains | sains |
| DECLIN RAPIDE | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini |
| EQUATION | non défini | non défini | non défini | clairance inuline et PAH | japonaise |
| AGE | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |

%, pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; HTA, Hypertension Artérielle ; IC, Insuffisance Cardiaque ; PAH, Para-aminohippurate.

Tableau 8c. Comparaison d'études sur les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale avec l'âge.

D'autre part, certains auteurs ont montré que l'**obésité** était un facteur prédictif de déclin de la fonction rénale chez des hommes ayant une fonction rénale normale [61, 62].

Nous n'avons malheureusement pas pu relever les valeurs illustrant l'obésité dans notre étude, en raison de données manquantes portant sur les indices de masse corporelle dans les dossiers.

D'autres études ont aussi montré une association avec des **pathologies cardiovasculaires et artérielles** [18, 63]. Pour information, nous avons retrouvé cette association avec l'insuffisance cardiaque congestive, lors de l'analyse uni-variée.

L'**HTA** a été décrite, dans certaines études, comme prédictive de déclin rapide de la fonction rénale chez des hommes, seulement [18, 61].

L'association avec le déclin de la fonction rénale avait été retrouvée dans la population générale (Imai [43] ; et avec la pression artérielle systolique [64]), mais il n'y avait pas eu d'analyse précise du déclin rapide.

Ce facteur reste cependant controversé dans la littérature [65-68].

Paradoxalement, l'étude norvégienne d'Eriksen et al. [68] mettait en évidence, qu'à moyen terme, l'HTA était associée à un déclin plus lent de la fonction rénale, avec probablement un rôle protecteur du traitement antihypertenseur.

L'étude d'Hollenberg et al. incluant des « indigènes Kuna » [58] avait démontré que le déclin rapide de la fonction rénale était davantage influencé par l'âge que par des pathologies cardio-vasculaires sous-jacentes.

Dans notre étude, nous ne l'avons pas considéré comme variable d'intérêt, chez cette population très âgée et en grande majorité hypertendue.

| ETUDES | Xianhui Qin [61] | Jun Ling Lu [62] | Hollenberg [58] | Al Aly [18] | Lekha [63] | Vaes [61] | Imai [43] | Kronborg [64] | Rifkin [66] | Hirayama [67] | Eriksen [68] |
|--|------------------|------------------|--------------------------|-------------|----------------------------|--------------|------------|---------------|---------------------------|---------------|--------------------------|
| ORIGINE | Chine | USA | USA | USA | USA | Belgique | Japon | Norvège | USA | Japon | Norvège |
| % FEMMES | 46% | 0% | non défini | 0% | 0% | non défini | 81% | non défini | non défini | 60% | 50% |
| MOY AGE (années) | 50 ± 5 | 60 | 51 ± 6 | 72 | 68 (sans IC)/ 59 (avec IC) | non défini | non défini | 59 | 72 | 62 | 58 |
| SUIVI MEDIAN | 7 ans | non défini | non défini | 5,7 ans | 7,6 ans | non défini | non défini | 7 ans | non défini | non défini | 5,6 ans |
| AMBULATOIRE | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI | OUI |
| PATHOLOGIES | sains | sains | sains | PR + IRC 3 | sains | sains | sains | sains | cardiaques | sains | sains |
| DECLIN RAPIDE (mL/min/1,73m ² par an) | >5 | >5 | non défini | >4 | ≥ 5 | ≥ 3 | non défini | non défini | ≥ 3 | non défini | cystatine C |
| EQUATION | CKD-EPI | CKD-EPI | clairance inuline et PAH | MDRD | CKD-EPI | MDRD | MDRD | MDRD | Créatinine et cystatine C | japonaise | non défini |
| AGE | NON | non défini | OUI | non défini | non défini | non défini | OUI | non défini | non défini | non défini | non défini |
| HTA | OUI | non défini | NON | OUI | non défini | NON (>80ans) | OUI (PAS) | OUI (PAS) | OUI | OUI | OUI (facteur protecteur) |
| OBESEITE | Oui (hommes) | OUI | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini |
| IC | non défini | non défini | non défini | OUI | OUI | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini | non défini |

%, pourcentage ; MOY AGE, moyenne d'âge ; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration ; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease ; HVG, Hypertrophie Ventriculaire Gauche ; IRC, Insuffisance Rénale Chronique ; ml, millilitre ; min, minute ; HTA, Hypertension artérielle ; IC, insuffisance cardiaque ; PR, Polyarthrite Rhumatoïde ; PAS, pression artérielle systolique.

Tableau 8d. Comparaison d'études sur les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale (HTA, IC, obésité).

Dans certaines études, a été établie la relation entre le déclin de la fonction rénale et le **diabète**. Une étude avait retrouvé que le diabète était un facteur de risque de déclin de la fonction rénale, malgré l'absence de protéinurie [69]. Il semblerait être un facteur de risque de déclin rénal aussi important chez les personnes âgées que chez que les plus jeunes [70].

Mais, aucune étude, à notre connaissance, ne rapporte cette comorbidité associée au déclin **rapide** de la fonction rénale.

Enfin, un facteur qui semble important, car retrouvé dans plusieurs études, comme étant prédictif d'accélération du déclin de la fonction rénale est la **protéinurie** [43, 47, 49, 67].

A nouveau, peu d'études analysent le caractère rapide de ce déclin.

Malheureusement, cette donnée biologique était rarement dosée dans notre population, son recueil n'était donc pas pertinent.

| ETUDES | Imai [43] | Jer-Ming Chang [47] | Keane [49] | Hirayama [67] |
|--|------------|--------------------------|------------|---------------|
| ORIGINE | Japon | Taiwan | USA | Japon |
| % FEMMES | 81% | 36% | non défini | 60% |
| MOY AGE (années) | non défini | 66 ± 12 | non défini | 62 |
| SUIVI MEDIAN | non défini | non défini | non défini | non défini |
| AMBULATOIRE | OUI | NON | OUI | OUI |
| PATHOLOGIES | sains | HVG + IRC (stades 3 à 5) | Diabète 2 | sains |
| DECLIN RAPIDE (mL/min/1,73m ² par an) | non défini | non défini | non défini | non défini |
| EQUATION | MDRD | MDRD | MDRD | japonaise |
| PROTEINURIE | OUI | OUI | OUI | OUI |

%, pourcentage ; *MOY AGE*, moyenne d'âge ; *HTA*, Hypertension artérielle ; *PAS*, pression artérielle systolique ; *HVG*, hypertrophie ventriculaire Gauche ; *IRC*, insuffisance rénale chronique ; *ml*, millilitre ; *min*, minute ; *MDRD*, Modification of Diet in Renal Disease.

Tableau 8e. Comparaison d'études sur les facteurs prédictifs du déclin rapide de la fonction rénale, avec la protéinurie.

III. LIMITES DE L'ETUDE

Il existe plusieurs limites dans notre étude.

Tout d'abord, la première limite de cette étude est induite par le **calcul de débit de filtration glomérulaire**, basé sur l'estimation du DFG selon l'équation CKD-EPI, donnant une approximation de la mesure de la fonction rénale. L'idéal aurait été une mesure plus fiable telle que la clairance de l'inuline, actuellement décrite comme « gold standard » dans la littérature [28], incompatible avec le caractère rétrospectif de notre étude.

Néanmoins, nous pouvons voir que, dans la littérature, l'équation CKD-EPI a été validée comme référence pour l'estimation du DFG [10].

Une autre limite concerne **les valeurs de créatininémie analysées**, dans cette étude, qui sont des **données hospitalières**. Le motif d'hospitalisation pouvait impacter sur la valeur de la créatininémie dosée, y compris en fin de séjour.

Nous avons essayé de pallier à ce problème en recueillant la valeur de la créatininémie de fin d'hospitalisation, mais la récupération est-elle suffisante ?

Il aurait été plus pertinent d'étudier les valeurs ambulatoires, ce qui peut être une perspective pour une future étude dans une population âgée.

On peut se poser la question du recul du suivi par rapport à la dernière hospitalisation.

En effet, la plupart des études rapportées dans la littérature avait un recul d'au moins deux ans, voire davantage. Bien que notre population soit âgée et poly-pathologique, donc à risque de mortalité accrue, on peut s'interroger sur la durée du suivi d'un an : cela est-il suffisant pour apprécier la mortalité dans ce contexte ?

Ensuite, il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir des dossiers informatisés des patients. Certains patients ont été exclus par manque de données dans les dossiers, entraînant donc un **biais de sélection**. Le nombre de patients exclus pour ce motif était cependant, quasiment négligeable (3 sur 125 patients).

Dans notre étude, il y a un autre **biais de sélection**, plus important, au moment de l'inclusion. Les patients inclus étaient hospitalisés à deux reprises avec un intervalle entre 6 et 12 mois, dans le service de gériatrie du CHU de Poitiers. De ce fait, les patients décédés après la première hospitalisation n'ont pas été inclus. On pourrait donc se dire que les patients hospitalisés à la deuxième hospitalisation sont moins fragiles que ceux qui sont décédés avant cette hospitalisation, interférant peut-être sur les résultats de cette étude sur la mortalité. Ceci pourrait expliquer qu'il existe une association significative entre la fonction rénale initiale et la mortalité et non avec le déclin rapide de la fonction rénale.

Enfin, la cohorte de patients de cette étude était relativement faible (125 patients) et comportait des patients particuliers (profils gériatriques, hospitalisation en médecine gériatrique aigue, nombre élevé de comorbidités...).

Nos résultats ne sont donc pas extrapolables à l'ensemble des sujets âgés, d'où l'intérêt, encore une fois, de réaliser une étude similaire en ambulatoire sur un plus grand nombre de patients.

Cependant, cette étude se démarque par **plusieurs forces à souligner**.

Nous avons inclus une population qui répond aux critères gériatriques à la fois par son âge (âge moyen de 85 ± 6 ans) et par son profil d'autonomie et de comorbidités.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude établie sur un groupe de patients, avec des critères gériatriques aussi détaillés.

La problématique de l'évolution de la fonction rénale chez le sujet âgé, voire très âgé, reste essentielle, notamment au regard du risque iatrogène.

Notre étude ouvre donc des perspectives pour d'autres investigations chez le sujet âgé.

IV. PERSPECTIVES

Tout d'abord, ce qui ressort de cette étude est l'importance de la **fonction rénale initiale** en hospitalisation en gériatrie. Ceci avait déjà été identifié dans la littérature dans des populations de patients différents, en raison de leur âge ou leurs pathologies associées.

Nous voyons donc l'importance de prendre en compte en début d'hospitalisation, la fonction rénale d'entrée et de la surveiller durant toute l'hospitalisation, en visant une récupération optimale de la fonction rénale de base (donnée à recueillir auprès du médecin traitant).

Pour information, une seconde étude est actuellement en cours d'analyse, s'intéressant aux mêmes critères que notre étude, sur la totalité des patients hospitalisés à deux reprises entre le 01/01/2014 et le 31/12/2015 avec un intervalle entre 6 et 12 mois, quelle que soit la variation de la fonction rénale. Cela permettra de confirmer nos résultats, à savoir si la fonction rénale de base est aussi associée à la mortalité dans cette population gériatrique plus large.

Il serait, aussi, intéressant d'évaluer ce critère dans une population de patients très âgés, en **ambulatoire**, en collaboration avec les praticiens de ville.

De même, nous avons pu voir que nos résultats sur le déclin rapide de la fonction rénale n'étaient pas similaires à ceux de la littérature, réalisés chez des patients plus jeunes ou dans une population particulière, en ambulatoire.

Nous pouvons donc nous demander si le fait d'être **hospitalisé en unité d'hospitalisation aigue**, avec des pathologies aiguës particulières, a une influence sur nos résultats et notamment sur la mortalité. Est-ce que les résultats seraient les mêmes selon le motif d'hospitalisation ? Le motif d'entrée a-t-il une influence sur la mortalité, au détriment du déclin rapide de la fonction rénale ? Il serait donc intéressant de réaliser une étude similaire dans une population gériatrique en **ambulatoire**, afin de ne pas avoir l'influence des pathologies aiguës.

Enfin, nous nous sommes posés la question des **patients décédés** précocement, que nous n'avions pas inclus dans notre étude. Cela ouvre aussi une autre perspective d'étude, sur le déclin rapide de la fonction rénale, qui prendrait en compte ces patients.

CONCLUSION

La prise en compte de la fonction rénale chez des patients âgés hospitalisés en gériatrie est primordiale.

Cette étude rétrospective réalisée dans le service de gériatrie du CHU de Poitiers entre 2014 et 2015 montre l'intérêt pronostique de la fonction rénale chez ces patients âgés, fragiles.

Contrairement à la littérature analysant des patients plus jeunes ou inclus selon des pathologies d'intérêt, nous n'avons pas retrouvé de relation entre la vitesse de déclin de la fonction rénale et la mortalité chez ces patients âgés, déclineurs rapides, hospitalisés en gériatrie.

Notre hypothèse initiale n'a donc pas pu être démontrée ici, contrairement à ce que l'on pouvait s'imaginer.

Ceci est peut-être en lien avec une population d'étude très âgée, poly-pathologique, ayant des nombreuses comorbidités dont l'impact sur la morbi-mortalité pourrait surpasser le poids du déclin rapide de la fonction rénale.

De plus, comme nous l'avons vu, précédemment, nous sommes face à des données hospitalières, alors que la plupart des études étaient réalisées en ambulatoires.

On peut se poser la question de l'influence du motif d'hospitalisation sur la mortalité dans ce contexte.

D'autres perspectives d'analyses semblent donc intéressantes, notamment sur le déclin rapide de la fonction rénale, qui seraient réalisées dans une population gériatrique en ambulatoire, avec la collaboration des médecins généralistes de ville.

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 Aigue 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 :

Répartition des patients selon la vitesse de déclin de la fonction rénale, en mL/min par an et en % par an :

| | 5 à 7 * | 8 à 11* | 12 à 17* | > 17* | Total |
|-----------|---------|---------|----------|-------|-------|
| 5 à 12 % | 23 | 7 | 0 | 0 | 30 |
| 13 à 19 % | 7 | 13 | 11 | 0 | 31 |
| 20 à 30 % | 6 | 6 | 12 | 9 | 33 |
| > 30 % | 0 | 3 | 6 | 22 | 31 |
| Total | 36 | 29 | 29 | 31 | 125 |

Définition des unités des quartiles :

* : ml/min/1,73m² par an ou % : pourcentage

ABSTRACT

Introduction : Le vieillissement de la population est une problématique à échelle internationale. Dans la population âgée, de plus en plus nombreuse, l'impact du déclin rapide de la fonction rénale sur la mortalité reste imprécis.

L'objectif de cette étude était d'analyser la relation entre la sévérité du déclin de la fonction rénale et la mortalité chez des patients âgés hospitalisés considérés comme « déclineurs rapides », ainsi que les facteurs prédictifs de cette mortalité. Dans un second temps, les facteurs associés au déclin rapide de la fonction rénale ont été étudiés.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique, incluant tous les patients hospitalisés à deux reprises en gériatrie au CHU de Poitiers, entre 2014 et 2015, ayant un déclin rapide de la fonction rénale ($\geq 5\text{mL/min}/1,73\text{ m}^2$ par an, selon l'équation CKD-EPI). Différentes variables ont été analysées chez ces patients, dont les variations de la fonction rénale exprimées en mL/min par an et en pourcentage par an.

Les données de survie ont été établies, avec pour date de point le 31/12/2016.

Résultats : 125 patients ont été inclus (âge moyen $85,5 \pm 6$ ans, 63 % de femmes, insuffisance rénale préexistante dans 43%). Nous n'avons pas retrouvé de lien statistique significatif entre la mortalité et le déclin rapide de la fonction rénale, qu'il soit exprimé en valeur absolue ou en pourcentage par an. Par contre, une relation indépendante avec la fonction rénale initiale, de la première hospitalisation a été observée ($p < 0,05$).

De plus, les facteurs prédictifs de déclin de la fonction rénale (exprimé en valeur absolue) retrouvés dans cette étude étaient l'insuffisance rénale ($p = 0,01$) et la valeur de l'hémoglobine lors de la première hospitalisation ($p = 0,03$). Le seul facteur qui restait significativement associé au déclin de la fonction rénale en pourcentage par an était la fonction rénale de la première hospitalisation ($p < 0,05$).

Conclusion : Il existait une relation entre la mortalité et la fonction rénale initiale, au cours de la première hospitalisation, chez ces patients âgés hospitalisés. On note donc l'importance de surveiller la fonction rénale initiale chez ces patients hospitalisés.

Notre étude ne permettait pas d'établir une relation entre le décès et la sévérité du déclin de la fonction rénale, dans une population de « déclineurs rapides ».

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Organisation Mondiale de la Santé. OMS, vieillissement et santé, septembre 2015.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr> , site consulté le 22/03/18.
- [2] : Collège National des Enseignants de Gériatrie. Définition du vieillissement physiologique.
<http://campus.cerimes.fr/gériatrie>, site consulté le 22/03/18.
- [3] : Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé.
<http://www.who.int/ageing>, site consulté le 23/03/2018.
- [4] : Institut National de la Statistique et de l'Etude Economique. INSEE et statistiques publiques. Projection de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050.
<http://www.insee.fr>, site consulté le 22/03/2018.
- [5] : Eurostat. Statistiques sur les projections démographiques régionales.
<http://ec.europa.eu/eurostat>, site consulté le 23/03/2018.
- [6] : Institut National de la Statistique et de l'Etude Economique. INSEE, A l'horizon 2050, 900000 séniors en plus en Nouvelle-Aquitaine.
<http://www.insee.fr>, site consulté le 22/03/2018.
- [7] : Stoermann-Chopard C. Fonction rénale et vieillissement du rein.
Rev Med Suisse. 2000 ; 4 : 20337.
- [8] : Sobamowo H, Prabhakar SS. The Kidney in Aging : Physiological Changes and Pathological Implications.
Prog Mol Biol Transl Sci, 2017 ; 146 : 303-340.
- [9] : Rowe JW, Andres R, Tobin JR, Norris AH, MS, Shock NW. The Effect of Age on Creatinine Clearance in Men: A Cross-Sectional and Longitudinal Study.
J Gerontol 1976 ; 31 : 155-163.
- [10] : Haute Autorité de la Santé. HAS et Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf, site consulté le 10/02/2017.

- [11] : Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.
Kidney int suppl. 2013 ; 3(1) : 4–4.
- [12] : Rein P, Saely CH, Vonbak A. et al. Usefulness of serial decline of kidney function to predict mortality and Cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography.
Am J cardiol. 2014 ; 113(2) : 215-21.
- [13] : Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R. Et al. Rapid Kidney Function Decline and Mortality Risk in Older Adults.
Arch Intern Med. 2008 ; 168(20) : 2212-2218.
- [14] : Turin CT, Jun M, James MT. Magnitude of rate of change in kidney function and future risk of Cardiovascular events.
Int J cardiol 2016 ; 202 : 657-665.
- [15] : Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying pronostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation.
J. Chron. Dis. 1987 ; 40 : 373-383.
- [16] : Chowdury EK, Langham RG, Ademi Z et al. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients.
Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1154-1161.
- [17] : Sumida K, Miklos Z, Molnar et al. Association of slopes of estimated GFR with post-ESRD mortality in advanced CKD patients transitioning to dialysis.
Mayo Clin Proc. 2016 ; 91 : 196-207.
- [18] : Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1961–1969
- [19] : 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 2010 ; 20 : 2617–2624.
- [20] : Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yaya T. GFR Decline and Mortality Risk among Patients with Chronic Kidney Disease.
Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6: 1879–1886.
- [21] : Khan NA, Ma I, Thompson CR. Kidney Function and Mortality among Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction.
J Am Soc Nephrol 2006 ; 17: 244–253.

- [22] : Somme D, Lazarovici C, Dramé et al. The geriatric patient : Use of acute geriatrics units in the emergency care of elderly patients in France.
Arch Gerontol Geriatr 2011; 52 : 40-45.
- [23] : Turin TC, Coresh J, Tonelli M et al. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality.
Kidney Int 2013; 83: 4684-691.
- [24] : O'Sullivan ED, Hugues J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences.
J Am Soc Nephrol 2017; 28: 407–420.
- [25] : Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney : physiological changes.
Adv Chronic Kidney Dis 2010 ; 17 : 302-307.
- [26] : Davies DF, Shock NW. Age changes in gomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males.
J Clin Invest 1950 ; 29 : 496-507.
- [27] : Sobamowo H, Prabhakar SS. The Kidney in Aging : Physiological Changes and Pathological Implications.
Prog Mol Biol Transl Sci 2017 ; 146 : 1877-1173.
- [28] : Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients : a systematic literature review.
Age Ageing 2010 ; 39 : 542–548.
- [29] : Raman M, Middleton RJ, Green D et al. Estimating renal function in old people: an in-depth review.
Int Urol Nephrol, 2017 ; 49 :1979-1988.
- [30] : Stevens LA, Schmid CH, Green T et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration and MDRD study equations for estimating EGR levels above 60ml/min/1.73m2.
J Am Kidney Dis 2010; 56: 486-495
- [31] : National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, clasification and stratification.
J Am Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-266.
- [32] : Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly.
J Am Kidney Dis 2001; 137 : 70-83

- [33] : Fan L, Levey AS, Gudnason S et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals.
J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 1982–1989.
- [34] : Koppe L, Klich A, Dubourg L. Performance of creatinine-based equations compared in older patients.
Nephrol 2013 ; 26 : 716-723.
- [35] : Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older.
Ann Intern Med 2012;157:471-481.
- [36] : Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly.
J Am Kidney Dis 2014 ; 63 :862–865.
- [37] : Hadjadj S, Cariou B, Fumeron F et al. Death end stage renal disease and renal function decline in patients with diabetic nephropathy in French cohorts of type 1 and 2 diabetes.
Diabetologia 2016 ; 59 : 208-216.
- [38] : Baba M Shimbo T, Maruyama S et al. Longitudinal study of the decline in renal function in healthy subjects.
Plos One 2015 ; 10 : e0129036.
- [39] : Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.
N Engl J Med 2004; 351: 1296–1305.
- [40] : 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 ; 37: 159-165
- [41] : Pajulammi HN, Luukkaala TH, Pihlajamäki HK, Nuotio MS. Decreased glomerular filtration rate estimated by 2009 CKD-EPI equation predicts mortality in older hip fracture.
Injury 2016 ; 47 :1536-42.
- [42] : Organisation Mondiale de la Santé. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité.
<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.fr.pdf>, site consulté le 2/04/2018.

- [43] : Imai E, Horio M, Yamagata K et al. Slower Decline of Glomerular Filtration Rate in the Japanese General Population: A Longitudinal 10-Year Follow-Up Study. *Hypertens Res* 2008 ; 31: 433–441.
- [44] : Schrotten NF, Damman K, Valente MA et al. Long-term changes in renal function and perfusion in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2016 ; 105 : 10–16.
- [45] : Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 206 ; 69: 2155–2161.
- [46] : Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *J Am Cardiol* 2007 ; 99 : 1137–42
- [47] : Chang JM, Chen SC , Huang JC, Su HM, Chen HC. Anemia and Left Ventricular Hypertrophy With Renal Function Decline and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *J Am Med Sci* 2014 ; 347 : 183–189.
- [48] : Ohno M, Deguchi F, Ohashi H. 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; 9 : e113263.
- [49] : Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1499–1507.
- [50] : 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; 75 : S22–S26.
- [51] : Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. *Kidney Int* 1997;52:637–647.
- [52] : Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17: 17–25.

- [53] : Rossert J, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression.
J Am Soc Nephrol 2003; 14: S173– S177.
- [54] : Katz A. The Cardiomyopathy of Overload : An Unnatural Growth Response in the Hypertrophied Heart.
Ann Intern Med 1994 ; 121 : 363-21.
- [55] : Seliger SL, Wendell CR, Zonderman AB et al. Renal Function and Long-term Decline in Cognitive Function: The Baltimore Longitudinal Study of Aging.
J Am Soc Nephrol 2015 ; 41: 305-312.
- [56] : Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age.
J Am Geriatr Soc 2005 ; 33 : 278–285.
- [57] : Cohen E, Nardi Y, Krause I et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age.
J Nephrol 2014 ; 27 : 635-641.
- [58] : Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T et al. Age, Renal Perfusion and Function in Island-Dwelling Indigenous Kuna Amerinds of Panama.
Nephron 1999 ; 82 : 131–138.
- [59] : O’Sullivan ED, Hugues J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences.
J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 407–420.
- [60] : Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair.
Am J Physiol Renal Physiol 2008 ; 294 : 1265–1272.
- [61] : Qin X, Wang Y, Li Y et al. Risk factors for renal function decline in adults with normal kidney function : a 7-year cohort study.
J Epidemiol Community Health 2015 ; 69 : 782-88.
- [62] : Lu JL, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Age and Association of Body Mass Index with Loss of Kidney Function and Mortality.
Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 ; 3 : 704–714.
- [63]: George LK, Koshy SKG, Molnar MZ et al. Heart Failure Increases the Risk of Adverse Renal Outcomes in Patients With Normal Kidney Function.
Circ Heart Fail. 2017 ; 10 : e003825.

- [64] : 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 ; 23: 2818–2826
- [65] : Vaes B, Beke E, Truyers C et al. The correlation between blood pressure and kidney function decline in older people: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2015 ; 5 : e007571.
- [66] : Rifkin RE, Katz R, Chonchol M et al. Blood Pressure Components and Decline in Kidney Function in Community-Living Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens* 2013 ; 26 : 1037-44.
- [67] : Hirayama A, Konta T, Kamei K et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *Am J Hypertens* 2015 ; 28 : 1150-1156.
- [68] : Eriksen BO, Stefansson VTN, Melsom T et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC Nephrol* 2017 ; 18 : 77.
- [69] : Hobeika L, Hunt KJ, Arthur JM et al. Comparison of the Rate of Renal Function Decline in Non Proteinuric patients with and without Diabetes. *Am J Med Sci.* 2015 ; 350 : 447–452.
- [70] : Shim RL, O’Hare AM. Chapter 5 : Rate of Decline in eGFR and Clinical Evaluation of the Elderly With a Low Egfr. *J Am Soc Nephrol*, 2009.

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 !

