

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 212

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Néphrologie

par

*Melle Marion Chapal*

Née le 15 Septembre 1984 à Argentan (61)

---

Présentée et soutenue publiquement le *16 Octobre 2013*

---

**Etude descriptive du devenir et des modalités de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique chez les sujets âgés de 70 ans et plus.**

**-  
À propos d'une cohorte rétrospective issue du Service de Néphrologie du CHU de Nantes**

---

Président : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Directeur de thèse : Madame le Dr Marie LINO-DANIEL

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	8
<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>10</b>
<b>I) Généralités</b> .....	<b>10</b>
<b>A) Vieillessement de la population en France et en région Pays de la Loire – Données de l'INSEE et de l'INED</b> .....	<b>10</b>
<b>B) Conséquences du vieillissement de la population</b> .....	<b>11</b>
<b>C) Conséquences rénales du vieillissement de la population : augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique (MRC)</b> .....	<b>12</b>
1. Définition et Stades de la MRC.....	12
2. Moyens d'estimation de la fonction rénale.....	14
a) <i>Equations d'estimation du DFG à partir d'un traceur endogène : la créatinine</i> .....	15
b) <i>Autres méthodes de calcul de la clairance rénale utilisant un traceur exogène</i> .....	16
c) <i>Autres méthodes de calcul de la clairance rénale utilisant la cystatine C, autre traceur endogène</i> .....	16
d) <i>Dosage de l'albuminurie et de la protéinurie</i> .....	17
3. Épidémiologie.....	19
a) <i>De la MRC avant l'arrivée au stade terminal (Stades 1 à 4)</i> .....	19
b) <i>De l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT) ou stade 5 de la MRC</i> .....	21
4. Facteurs de risque de MRC.....	22
5. Prise en charge de la MRC guidée par les récentes mises à jour des recommandations nationales et internationales.....	23
a) <i>Recommandations de la HAS de Février 2012</i> .....	24
b) <i>KDIGO 2012</i> .....	25
<b>II) Sujets âgés et Maladie Rénale Chronique</b> .....	<b>28</b>
<b>A) Particularités de la maladie rénale chronique chez les sujets âgés</b> .....	<b>28</b>
1. Prévalence de la MRC.....	28
2. Méthodes d'estimation de la fonction rénale.....	32
3. Evolution du DFG estimé au cours du suivi.....	33
4. Le risque compétitif de décès est le plus souvent supérieur au risque d'IRT et de mise en dialyse chez les sujets âgés.....	34
5. La poly-pathologie caractérise cette population de sujets âgés et peut être prédictive de la morbidité.....	35
6. Augmentation de la mortalité parallèle au déclin de la fonction rénale.....	36
<b>B) Prérequis concernant la prise en charge de la MRC chez les sujets âgés</b> .....	<b>36</b>
1. Après la mise en place du traitement de suppléance rénale.....	37
a) <i>Registre REIN</i> .....	37
b) <i>Rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine</i> .....	38

2.	Avant la mise en place du traitement de suppléance rénale.....	39
a)	<i>Prise en charge de l'IRC aux stades précoces.....</i>	39
b)	<i>Prise en charge de l'IRC au stade terminal : décision de traitement conservateur ou de suppléance rénale.....</i>	40
<b>III)</b>	<b>Objectifs de l'étude.....</b>	<b>43</b>
A)	<i>Objectif principal.....</i>	<i>44</i>
B)	<i>Objectifs secondaires.....</i>	<i>44</i>
	<b><u>POPULATION ET METHODES.....</u></b>	<b>45</b>
<b>I)</b>	<b>Population de l'étude.....</b>	<b>45</b>
A)	<i>Extraction à partir de la base de données DIVA-NEPH.....</i>	<i>45</i>
B)	<i>Choix et application des critères d'inclusion.....</i>	<i>47</i>
C)	<i>Détermination du temps T0 de description initiale de la population de l'étude.....</i>	<i>47</i>
<b>II)</b>	<b>Détermination des variables extraites à partir de DIVA-NEPH et étudiées au temps T0.....</b>	<b>48</b>
A)	<i>Données générales des patients.....</i>	<i>48</i>
B)	<i>Données générales sur la maladie rénale chronique.....</i>	<i>48</i>
C)	<i>Données sur les comorbidités associées à la MRC.....</i>	<i>50</i>
D)	<i>Données concernant le traitement médicamenteux.....</i>	<i>52</i>
<b>III)</b>	<b>Objectif principal : pourcentage d'évolution vers le stade de l'IRT et recherche de facteurs de risque associés à l'arrivée à ce stade.....</b>	<b>52</b>
<b>IV)</b>	<b>Objectifs secondaires.....</b>	<b>54</b>
A)	<i>Étude des modalités de prise en charge de l'IRT et recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur).....</i>	<i>54</i>
1.	<i>Modalités de prise en charge de l'IRT.....</i>	<i>54</i>
2.	<i>Contexte et raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur....</i>	<i>54</i>
3.	<i>Caractéristiques des patients pour lesquels une greffe rénale a été envisagée et/ou réalisée.....</i>	<i>55</i>
4.	<i>Recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur).....</i>	<i>55</i>
B)	<i>Données de survie et de mortalité.....</i>	<i>56</i>
1.	<i>Etiologie et contexte de survenue des décès.....</i>	<i>56</i>
2.	<i>Etude de la survie des patients arrivés au stade de l'IRT en fonction du type de traitement de l'IRT reçu (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur).....</i>	<i>57</i>
<b>V)</b>	<b>Analyses statistiques des données.....</b>	<b>57</b>
	<b><u>RÉSULTATS.....</u></b>	<b>61</b>
<b>I)</b>	<b>Description générale des 807 patients âgés de 70 ans et plus et présentant une MRC définie par un DFG estimé selon la formule MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> suivis dans le service de néphrologie du CHU de Nantes et inclus dans l'étude.....</b>	<b>61</b>

A) <i>Données générales des patients</i> .....	61
B) <i>Données générales sur la maladie rénale chronique</i> .....	63
C) <i>Données sur les comorbidités associées à la MRC</i> .....	66
D) <i>Données concernant le traitement médicamenteux</i> .....	67
<b>II) Devenir et données au cours du suivi néphrologique des 807 patients de l'étude</b> .....	<b>68</b>
A) <i>Objectif principal : pourcentage d'évolution vers le stade de l'IRT et recherche de facteurs de risque associés à l'arrivée à ce stade</i> .....	<b>70</b>
1. Durée de suivi spécialisé avant l'IRT.....	70
2. Caractéristiques générales et néphrologiques de ce sous-groupe de patients arrivés au stade de l'IRT.....	70
3. Recherche de facteurs prédictifs associés à l'arrivée au stade de l'IRT.....	72
B) <i>Objectifs secondaires : étude des modalités de prise en charge de l'IRT et recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)</i> .....	<b>79</b>
1. Modalités de prise en charge de l'IRT.....	79
2. Caractéristiques du sous-groupe de patients en traitement conservateur.....	81
a) <i>Caractéristiques générales et néphrologiques à T0</i> .....	83
b) <i>Contexte et raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur</i> .....	84
3. Caractéristiques des patients pour lesquels une greffe rénale a été envisagée et/ou réalisée.....	86
a) <i>Caractéristiques générales et néphrologiques à T0</i> .....	86
b) <i>Contexte de la consultation pré-greffe et devenir au cours du suivi</i> .....	88
4. Recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur).....	89
C) <i>Objectifs secondaires : données de survie et de mortalité</i> .....	<b>96</b>
1. Caractéristiques des patients décédés.....	96
2. Contexte de survenue des décès.....	98
3. Etiologie des décès.....	99
4. Etude de la survie des patients arrivés au stade de l'IRT en fonction du type de traitement de l'IRT reçu (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur).....	102
<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	<b>108</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>131</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>133</b>
<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>138</b>

## **REMERCIEMENTS**

À ma directrice de thèse, le Docteur Marie LINO-DANIEL, pour m'avoir confié ce travail et fait confiance tout au long de sa réalisation, mais aussi à son soutien, sa patience et ses conseils plus que pertinents et importants en particulier au cours de ces derniers mois ; pour m'avoir fait découvrir tout un pan de la pratique de la néphrologie à travers ce sujet complexe de la prise en charge des sujets âgés.

À ma chef de service, le Professeur Maryvonne HOURMANT, pour me faire l'honneur d'évaluer mon travail et de présider mon jury de thèse ; pour m'avoir permis de réaliser ma formation de néphrologue au sein de son service et m'avoir soutenue et encouragée dans cette formation dès les premiers jours de mon internat.

Au Professeur Fadi FAKHOURI, pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse, après m'avoir guidée au cours de mes quatre années d'internat et fait découvrir le monde de la recherche scientifique en me donnant l'opportunité de travailler au sein de son équipe de recherche de l'INSERM au cours d'une année de Master 2 ; pour m'avoir confié de multiples projets ayant permis d'approfondir mes connaissances de la néphrologie et donné l'envie de me surpasser; pour sa disponibilité et le partage de l'étendue de ses connaissances.

Au Professeur Gilles BERRUT et au Docteur Camille COLLIARD-MOISAN, pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à mon travail de thèse en me faisant l'honneur d'accepter de le juger.

À mes parents, sans qui, mon parcours n'aurait pas été ce qu'il a été ; à leur soutien au quotidien; à leur présence rassurante ; à leur patience sans limite ; à cette volonté et cette ténacité qu'ils m'ont transmises et m'ayant permis de franchir, petit à petit, chaque étape. A ma mère, pour les longues heures passées au téléphone et son calme apaisant. A mon père, pour les séances de footing et VTT et ses métaphores sportives si pertinentes.

À mes 2 frères, Antoine et Clément, qui comptent tellement et sont une source d'évasion ; à tous nos fous rires mais aussi à leur soutien et compréhension, que je sais ou devine, sans faille dans leurs mots et leurs yeux.

À mon oncle, pour avoir su me redonner confiance dans des moments clés de mes études. À mes grands-parents, pour leur présence tout simplement.

À Anaïs, Marie et Enora, mes trois amies d'enfance ; à leur amitié indéfectible malgré les années et l'éloignement géographique; à leur présence et soutien tout au long de mes études.

À l'ensemble de mes co-internes de néphrologie ; Vianney, Caroline, Awena, Lise-Marie, Clément, Anne-Hélène, Agnès, Simon, Lola, David et Lucile ; qui ont marqué à jamais ces cinq dernières années de ma vie ; à toutes ces heures partagées au lit du malade ; à toutes nos

soirées mémorables. À Vianney, pour son amitié devenue quasi-fraternelle. À Caroline, pour son écoute et me faire l'honneur d'être sa témoin. À Awena, en souvenir du russe blanc. À Clément, pour sa bonne humeur communicative et son soutien au cours de ces 5 derniers mois.

À Gaëlle, pour son amitié devenue si importante au cours de cette dernière année ; pour son soutien sans relâche et sa présence.

À Léa, pour notre parcours dès les premiers instants sur les bancs de la fac et surtout pour avoir découvert une véritable amie dès notre arrivée sur Nantes. À Nizar, pour nous avoir supportées au cours de nos nombreuses soirées de débriefing sur le boulot.

À mes ex- et actuels chefs de cliniques ; Alexandre, Odette, Morgane, Grégoire et Maxime ; pour la place importante qu'ils ont représentée au cours de ma formation de néphrologue. À Alexandre, pour m'avoir guidée et rassurée au cours de mes premiers jours d'interne. À Odette, pour avoir envisagé de faire la visite en poney.

À mes nombreux autres co-internes, chefs et amis, néphrologues et non néphrologues, qui ont également traversé mon internat : Aurélie, Tania, Héloïse, Floriane, Michel, Alice, Jean-Baptiste, Athanase, Manu, Patricia, Caroline, Olivia, Claire.

À tous les médecins des services de Néphrologie de Nantes et de Saint-Nazaire, de Réanimation de La Roche sur Yon, d'Hématologie et d'Endocrinologie de Nantes et de Cardiologie de Cholet, pour m'avoir accompagnée dans ma formation et transmis leur expérience.

À toutes les équipes paramédicales, infirmières et aides-soignantes, pour leur collaboration en pratique quotidienne et pour leur convivialité. À Ronan, Julie, Magali, Stéphanie, Hélène, Rachel, Anne-Armelle, Odile, Justine pour être devenus plus que des collègues.

## ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AKDN : Alberta Kidney Disease Network  
ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies  
ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2  
ASE : Agents Stimulants l'Erythropoïétine  
CKD-EPI : pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration  
CV : Cardio-vasculaire  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DP : Dialyse Péritonéale  
EDTA : Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid  
EPO : Erythropoïétine  
ERA-EDTA : European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association  
e-t : écart-type  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HD : HémoDialyse  
HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale  
HTA : Hypertension Artérielle  
HR : Hazard ratio  
IC : Intervalle de Confiance  
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme ce Conversion  
IgA : Immunoglobulines A  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INED : Institut National d'Études Démographiques  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques  
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë  
IRT : Insuffisance Rénale Chronique terminale  
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes  
K/DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative  
LGM : Lésions Glomérulaires Minimales  
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease  
MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance  
MPO : MyéloPérOxydase  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
NHANES : National Health And Nutrition Examination Surveys  
NKF : National Kidney Foundation  
NYHA : New York Heart Association  
OR : Odds ratio  
PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur  
PAM : Pression Artérielle Moyenne  
PBR : Ponction Biopsie Rénale  
pmh : par million d'habitants  
PR3 : Protéïnase 3  
PTH : Parathormone  
Réf : référence  
REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie  
RR : Risque Relatif  
SIPG : Système d'Information du Prélèvement et de la Greffe  
TAD : Tension Artérielle Diastolique  
TAS : Tension Artérielle Systolique  
USRDS : United States Renal Data System  
VM : Valeurs Manquantes

# LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Pyramide des âges de la population générale française en 2007 et en projection de 2060. Données de l'INSEE.....	10
<b>Figure 2.</b> Evolution de la proportion des sujets âgés de 70 ans et plus de 1975 à 2012 en France métropolitaine, en région Pays de la Loire et en Loire-Atlantique, en pourcentage de la population générale. Données de l'INSEE.....	11
<b>Figure 3.</b> Taux standardisés sur l'âge de décès, toutes causes confondues (panel a), de causes cardiovasculaires (panel b), et d'hospitalisations (panel c) en fonction du stade de la MRC estimé par le DFG (en ml/min/1,73m <sup>2</sup> ). Issu du N Engl J Med, Go AS, Chertow GM, Fan D, et al » (10).....	14
<b>Figure 4.</b> Relation entre le niveau de DFG estimé (en ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) et le ratio albuminurie/créatininurie (en mg/mmol) et la mortalité de toute cause et cardiovasculaire. Données issues des KDIGO 2012.....	18
<b>Figure 5.</b> Relation entre le niveau de DFG estimé (en ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) et la mortalité de toute cause et cardiovasculaire, le risque d'IRT, d'épisodes d'IRA et de progression de la MRC en fonction de 3 niveaux de ratio albuminurie/créatininurie en mg/g (< 30, 30 – 299 et ≥ 300). Données issues des KDIGO 2012.....	19
<b>Figure 6.</b> Valeurs normales de DFG estimé par la formule MDRD parmi une population de 3732 sujets caucasiens des Pays-Bas et considérés comme « sains » (non diabétiques, non hypertendus, sans maladie cardiovasculaire ni rénale) en fonction de l'âge et du sexe. Prévalence des stades 3 à 5 de la MRC dans cette même population en fonction de l'âge (92).....	30
<b>Figure 7.</b> Évolution du taux d'incidence de l'IRT aux Etats-Unis en fonction des groupes d'âge suivants : 0-19 ans, 20-44 ans, 45-64 ans, 65-74 ans et 75 ans et plus ; en terme de nombre de patients et de taux par million d'habitants. Données issues du rapport annuel de 2012 du registre USRDS.....	31
<b>Figure 8.</b> Nombre de comorbidités à l'initiation du traitement de suppléance rénale en fonction de l'âge en France. Données issues du dernier rapport du registre REIN 2011.....	35
<b>Figure 9.</b> Répartition des 807 patients en fonction des stades de la MRC à T0.....	63
<b>Figure 10.</b> Devenir des 807 patients de la cohorte, en terme d'arrivée au stade de l'IRT, de type de traitement de l'IRT mise en place et de décès.....	69
<b>Figure 11.</b> Probabilité cumulée de survenue d'une insuffisance rénale terminale parmi les 775 patients inclus (avec censure des décès).....	75
<b>Figure 12.</b> Modalités de traitement de l'IRT chez les 196 patients de la cohorte arrivés au stade de l'IRT.....	80
<b>Figure 13.</b> Modalités de traitement de l'IRT des 196 patients arrivés au stade de l'IRT en fonction de l'âge à l'IRT inférieur ou supérieur ou égal à 80 ans.....	81
<b>Figure 14.</b> Raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur chez 69 patients arrivés au stade de l'IRT.....	86
<b>Figure 15.</b> Moment de survenue des décès par rapport à l'arrivée au stade de l'IRT parmi les 238 patients décédés de la cohorte.....	99
<b>Figure 16.</b> Répartition des causes des décès parmi les 238 patients décédés de la cohorte.....	101
<b>Figure 17.</b> Estimation par l'estimateur de Kaplan Meier de la survie des patients selon le type de traitement de l'IRT reçu (suppléance rénale, n = 107 ou traitement conservateur, n= 69) et le temps après sa mise en place.....	103

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique. Tableau issu du rapport de Février 2012 de la HAS sur la prise en charge de la MRC de l'adulte.....	13
---	----

<b>Tableau 2.</b> Prévalence de la MRC aux Etats-Unis en fonction du DFG estimé et du niveau d'albuminurie, en pourcentage de la population générale américaine. Données issues du NHANES 1999 – 2006 (n = 18 026). Tableau issu des KDIGO 2012.....	20
<b>Tableau 3.</b> Pronostic de la MRC en fonction du niveau de DFG (en ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) et du ratio albuminurie/créatininurie (en mg/g ou mg/mmol). Données issues des KDIGO 2012.....	26
<b>Tableau 4.</b> Caractéristiques générales et néphrologiques à la date d'entrée dans l'étude (T0) et devenir des 807 patients de la cohorte, des 196 patients arrivés au stade de l'IRT et des 238 patients décédés.....	62
<b>Tableau 5.</b> Étiologie de la néphropathie initiale chez les 807 patients de la cohorte et en fonction de la réalisation d'une PBR ou non, à visée diagnostique.....	65
<b>Tableau 6.</b> Analyse descriptive des variables quantitatives à T0 des 775 patients inclus dans l'étude des facteurs associés à l'arrivée au stade de l'IRT.....	73
<b>Tableau 7.</b> Analyse descriptive des variables qualitatives à T0 des 775 patients inclus dans l'étude des facteurs associés à l'arrivée au stade de l'IRT.....	74
<b>Tableau 8.</b> Résultat du modèle de Cox univarié concernant l'étude des variables associées à l'arrivée au stade de l'IRT (n = 775).....	76
<b>Tableau 9.</b> Résultat du modèle de Cox multivarié, avec censure des décès, concernant l'étude des variables associées à l'arrivée au stade de l'IRT (n = 586).....	78
<b>Tableau 10.</b> Caractéristiques générales et néphrologiques à la date d'entrée dans l'étude (T0) et devenir des 69 patients de la cohorte en traitement conservateur et des 21 patients de la cohorte ayant bénéficié d'une consultation pré-greffe.....	82
<b>Tableau 11.</b> Analyse descriptive des variables quantitatives parmi les 176 patients arrivés au stade de l'IRT et inclus dans l'étude des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT et pour chaque sous-groupe de patients en fonction du type de traitement de l'IRT choisi (suppléance rénale ou traitement conservateur).....	91
<b>Tableau 12. (partie 1)</b> Analyse descriptive des variables qualitatives parmi les 176 patients arrivés au stade de l'IRT et inclus dans l'étude des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT et pour chaque sous-groupe de patients en fonction du type de traitement de l'IRT choisi.....	92
<b>Tableau 13. (partie 2)</b> Analyse descriptive des variables qualitatives parmi les 176 patients arrivés au stade de l'IRT et inclus dans l'étude des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT et pour chaque sous-groupe de patients en fonction du type de traitement de l'IRT choisi.....	93
<b>Tableau 14.</b> Résultat du modèle final de régression logistique multivarié concernant l'étude des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur) parmi les 176 patients inclus arrivés au stade de l'IRT.....	95
<b>Tableau 15.</b> Principales causes des décès parmi les 238 patients de la cohorte décédés au cours du suivi, et en fonction de l'arrivée ou non au stade de l'IRT et du type de traitement de l'IRT proposé.....	100
<b>Tableau 16.</b> Résultat du modèle de Cox univarié concernant l'étude des variables associées à la survie parmi 176 patients arrivés au stade de l'IRT.....	105
<b>Tableau 17.</b> Résultat du modèle de Cox multivarié concernant l'étude des variables associées à la survie parmi 143 patients arrivés au stade de l'IRT.....	106

# INTRODUCTION

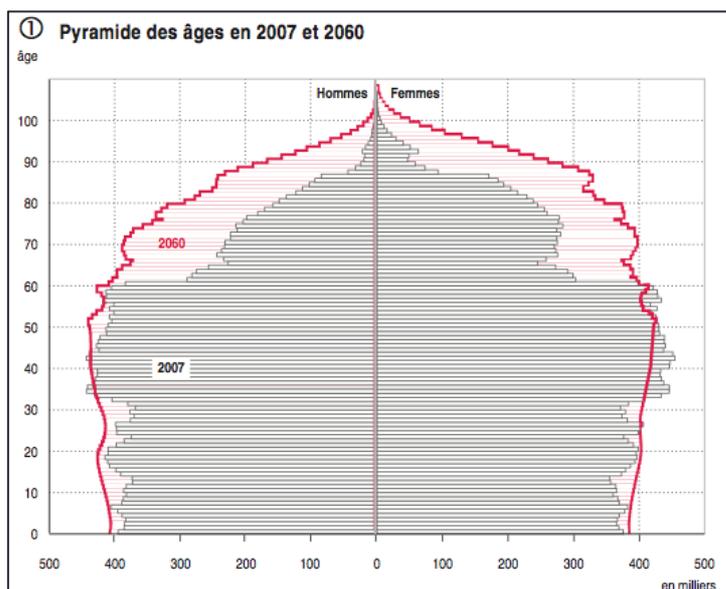
## I) Généralités

### A) *Vieillesse de la population en France et en région Pays de La Loire – Données de l'INSEE et de l'INED*

Le vieillissement de la population est devenu une réalité en France, conséquence de l'allongement constant de l'espérance de vie estimée en 2012 à 78,4 ans pour les hommes et à 84,8 ans pour les femmes, des progrès de la médecine et de l'avancée en âge des générations du baby-boom des années 1946-1973.

D'après les données de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) et de l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques), au 1<sup>er</sup> janvier 2013, la France métropolitaine comptait 63,7 millions d'habitants parmi lesquels 8,1 millions étaient âgés de 70 ans et plus représentant environ 12,74% de la population générale contre 4,7 millions (soit 8,86%) en 1975. Le nombre de centenaire estimé à 100 en 1900 est passé à 19564 en 2013 (1).

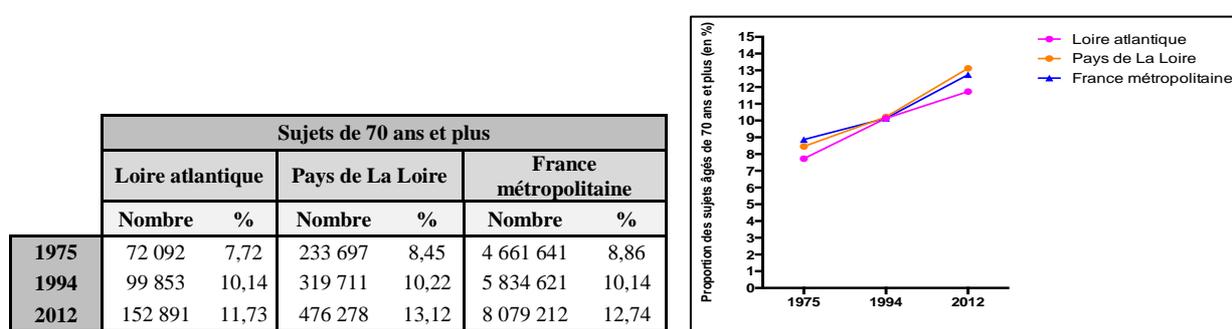
Au 1<sup>er</sup> Janvier 2060, si les tendances démographiques observées jusqu'ici se confirment notamment concernant l'évolution des taux de fécondité et de l'espérance de vie, la France métropolitaine comptera 73,6 millions d'habitants soit 11,8 millions de plus qu'en 2007 et une croissance de 19,09%, avec une proportion des sujets âgés de plus de 65 ans estimée à 26,7% soit 11,9 millions (10,5% pour les 65-74 ans et 16,2% pour les 75 ans et plus) (2).



**Figure 1.** Pyramide des âges de la population générale française en 2007 et en projection de 2060. Données de l'INSEE.

Ces données démographiques se confirment dans une région française et en particulier un département français qui nous intéressent à savoir la région des « Pays de La Loire » et le département de « Loire-Atlantique ».

En effet, en 2012, La région des « Pays de La Loire » comptait 3 630 139 habitants dont 476278 (soit 13,12%) avaient 70 ans et plus contre 2 766 891 et 233697 (soit 8,45%) en 1975, reflétant les données de la population générale française. L'évolution est superposable pour le département de « Loire-Atlantique » où la population a été estimée en 2012 à 1 303 103 habitants avec une part des sujets âgés de 70 ans et plus de 11,73% (soit 152891 habitants).



**Figure 2.** Evolution de la proportion des sujets âgés de 70 ans et plus de 1975 à 2012 en France métropolitaine, en région Pays de la Loire et en Loire-Atlantique, en pourcentage de la population générale. Données de l'INSEE.

## ***B) Conséquences du vieillissement de la population***

Le vieillissement de la population française a déjà et va avoir de multiples conséquences à différents niveaux de l'organisation de notre société, avec notamment des effets économiques et sociaux inextricablement liés, mais également sur le plan médical.

L'allongement de l'espérance de vie est en effet en train de modifier complètement la démographie médicale des patients. Une proportion croissante de sujets âgés voire très âgés est maintenant pris en charge à la fois dans les milieux médicaux libéraux et hospitaliers et a conduit à la constatation de l'émergence de problèmes spécifiques liés à cette classe d'âge que sont notamment la poly-pathologie, la dépendance mais aussi des problèmes éthiques et le faible nombre de recommandations émises par les autorités publiques régulant le système de santé (telles que la HAS ou Haute Autorité de Santé en France) et les autres sociétés savantes.

L'apparition et l'augmentation de la fréquence de certaines maladies chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes ont également été constatées et peuvent s'expliquer

d'une part par une durée d'exposition à certains facteurs de risque de maladies augmentant inévitablement avec l'avancée de l'âge avec un effet cumulatif du temps. D'autre part, les progrès de prise en charge de certaines maladies chez les adultes d'âge moyen contribuant à allonger l'espérance de vie de ces patients et à augmenter la prévalence de certaines maladies peuvent également expliquer l'augmentation des comorbidités constatées chez les sujets âgés.

La prise en charge médicale des sujets âgés voire très âgés fait donc maintenant partie intégrante du quotidien de tout médecin, imposant une évolution des pratiques devant être adaptées à cette classe d'âge et ses spécificités et devenant un challenge pour le système de santé pour savoir notamment comment traiter et jusqu'où traiter.

### ***C) Conséquences rénales du vieillissement de la population : augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique (MRC)***

Dans le domaine de la néphrologie, l'augmentation de l'espérance de vie couplée à celle de facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité (...) et à une survie améliorée des adultes d'âge moyen atteints de maladies cardiovasculaires ont conduit de façon attendue à une augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique chez les sujets âgés devenue ces vingt dernières années un problème de santé publique à travers le monde.

#### **1. Définition et Stades de la MRC**

Développé en 2002 par la National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), le concept de maladie rénale chronique a été largement adopté depuis à l'échelon international (3, 4, 5).

La MRC est définie, indépendamment du type de néphropathie causale, par la présence de lésions rénales et/ou par la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pendant plus de 3 mois. Les lésions rénales sont caractérisées, qu'il y ait ou non baisse du DFG, par la présence d'anomalies histologiques et/ou morphologiques rénales à l'échographie (asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, kystes) et/ou biologiques : protéinurie ou albuminurie, micro-

albuminurie, leucocyturie (compte des globules blancs supérieur à  $10/\text{mm}^3$  d'urines ou 10000/ml (en l'absence d'infection), hématurie (compte des globules rouges supérieur à  $10/\text{mm}^3$  d'urines ou 10000/ml (après élimination d'une cause urologique)).

L'albuminurie et la protéinurie peuvent être évaluées par la mesure du ratio albumine ou protéines totales sur créatinine dans un prélèvement d'urines (échantillon), anormal si supérieur à 30 mg/g (ou 3 mg/mmol) ou 200 mg/g (ou 20 mg/mmol) respectivement (6, 7, 8, 9).

Le stade de la MRC est ensuite déterminé à partir du DFG et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale. Cette classification généraliste en 5 stades décrite dans le tableau ci-après a récemment été redéfinie par la HAS en Février 2012 ; avec notamment apparition d'une intégration de deux niveaux de sévérité pour le stade 3 (3A et 3B). Cette nouvelle classification a également été récemment adoptée par les KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), une fondation internationale non lucrative dédiée à l'amélioration de la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques.

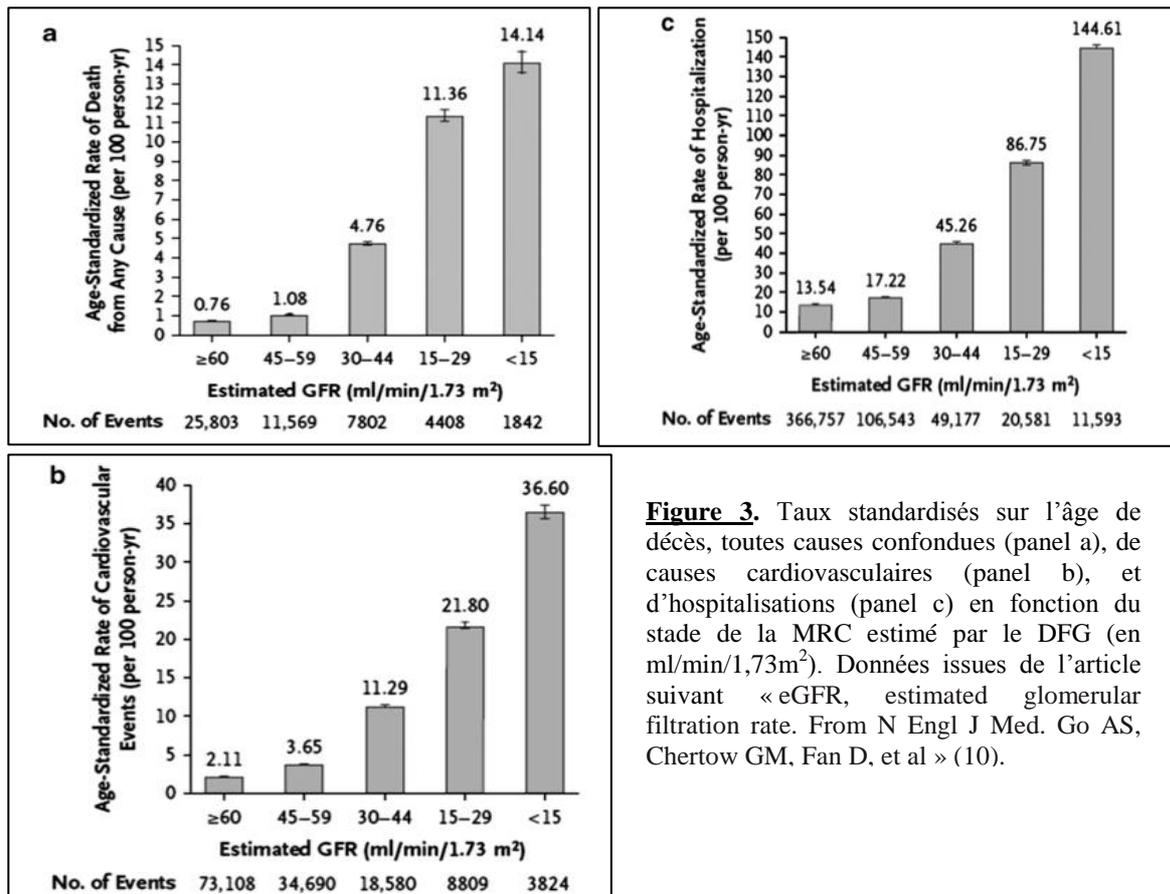
Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

**Tableau 1.** Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique. Tableau issu du rapport de Février 2012 de la HAS sur la prise en charge de la MRC de l'adulte.

Les stades précoces de la MRC sont le plus souvent asymptomatiques, détectés au cours de la prise en charge de comorbidités associées et peuvent être éventuellement réversibles.

La subdivision du stade 3 en 2 groupes a été réalisée suite à des études ayant montré que ces 2 populations de patients avaient un profil de risques et de pronostics différents, notamment concernant le risque de décès de toutes causes et de causes cardiovasculaires mais aussi la fréquence des hospitalisations (10).



**Figure 3.** Taux standardisés sur l'âge de décès, toutes causes confondues (panel a), de causes cardiovasculaires (panel b), et d'hospitalisations (panel c) en fonction du stade de la MRC estimé par le DFG (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Données issues de l'article suivant « eGFR, estimated glomerular filtration rate. From N Engl J Med. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al » (10).

## 2. Moyens d'estimation de la fonction rénale

La fonction rénale est le plus souvent estimée par la mesure du DFG réalisée à partir d'équations d'estimation, quelque soit l'âge. Ces équations ont été essentiellement validées dans des populations générales d'adultes d'âge moyen et tiennent compte du dosage de la créatinine sérique, et de certains des facteurs suivants : l'âge, le sexe, l'ethnie et le poids, qui permettent de corriger l'effet de la masse musculaire sur le niveau de la créatininémie, particulièrement important chez les sujets âgés, où il existe très souvent une réduction de la masse maigre au profit de la masse grasse.

Chez tout individu sain, un DFG est considéré comme normal s'il est supérieur à 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, en sachant que, chez l'adulte jeune, il se situe le plus souvent approximativement entre 120 et 130 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Dans le cas particulier des sujets âgés, en sachant que le DFG varie notamment avec l'âge, il est licite de se poser la question du seuil adéquat pour parler de fonction rénale normale ou

pathologique et de savoir quelle équation d'estimation du DFG utilisée pour être le plus proche de la réalité.

a) *Equations d'estimation du DFG à partir d'un marqueur endogène : la créatinine.*

Les 2 équations les plus utilisées et admises sont la formule de Cockcroft-Gault (7) proposée en 1976 et la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (8, 11) établie en 1999 et simplifiée en 2000, plus avantageuse car plus précise pour les personnes avec un DFG de moins de 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ne requérant pas dans sa formule ni le poids ni la taille et validée chez des patients diabétiques de type 2, insuffisants rénaux et transplantés mais aussi pour les populations américaines blanches et noires des États-Unis, ainsi que pour les populations européennes (12).

Mais une des limites de cette formule est qu'elle n'a pas été validée chez les patients avec de nombreuses comorbidités et chez les sujets sains et de plus de 70 ans (13). Cependant, l'étude de la performance de ces deux équations chez plus de 2000 malades français a montré que l'équation du MDRD fournissait dans l'ensemble une estimation plus précise et moins biaisée du DFG que celle de Cockcroft et Gault (CG) (14).

(1) DFG-CG  $\text{ml/min} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/\text{créatininémie}] \times k$   
Avec créatininémie en  $\square$  mol/L, poids en kg, âge en années ; k=1,23 pour l'homme, 1,04 pour la femme.

(2) DFG-MDRD  $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2 = 186,3 \times \text{créatininémie}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si africain})$   
Avec créatininémie en mg/dL (1 mg/dL = 88,4  $\square$  mol/L), âge en années.

Une nouvelle équation a été développée en 2009, appelée CKD-EPI (pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), qui semblerait plus précise et moins biaisée pour les valeurs de DFG au-delà de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> comparativement à l'équation MDRD. Les 2 équations apparaissent comparables pour des niveaux de DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (15). Elle est représentée par la formule suivante :

$$\text{DFG} = a * (\text{créatininémie}/b)^c * (0.993)^{\text{âge}}$$

- a = 166 (femme noire), 163 (homme noir), 144 (femme blanche), 141 (homme blanc)

- b = 0.7 (femme), 0.9 (homme)

- c = -0.329 (femme avec créatininémie  $\leq$  0.7 mg/dl), -1.209 (femme avec créatininémie  $>$  0.7), -0.411 (homme avec créatininémie  $\leq$  0.9), -1.209 (homme avec créatininémie  $>$  0.9)

Dans tous les cas, la concentration sérique de créatinine ne doit pas être utilisée pour évaluer le niveau de fonction rénale, celle-ci variant en fonction d'autres facteurs que le DFG, tels que la sécrétion de créatinine et l'excrétion extra-rénale. Dans le cas particulier des sujets âgés, elle ne reflète pas le déclin du DFG avec l'âge du fait d'un déclin concomitant de la masse musculaire réduisant la production de créatinine (16).

Cependant, au cours de certaines situations cliniques, les 2 principales formules d'estimation suscités (MDRD et Cockcroft) sont à risque de sur- ou au contraire de sous-estimation du DFG et dans ces cas il semble nécessaire de le mesurer en utilisant d'autres méthodes de calcul de la clairance rénale.

*b) Autres méthodes de calcul de la clairance rénale utilisant un traceur exogène*

Les marqueurs exogènes les plus fréquemment employés pour mesurer le DFG sont l'inuline, des marqueurs radioactifs (Chrome 51 – EDTA par exemple) ou des substances iodées (iohexol, iothalamate). Ces traceurs sont librement filtrés à travers les glomérules, n'ont pas d'excrétion extra-rénale, ne sont ni sécrétés, ni réabsorbés par les tubules et ne sont pas métabolisés. Leur clairance rénale est donc égale au DFG. Elles ont permis de définir les valeurs normales du DFG et d'étudier ses variations physiologiques et pathologiques.

Ces autres méthodes de calcul de la clairance rénale dites « de référence » utilisant un traceur exogène sont cependant coûteuses et complexes et nécessitent une infrastructure spécifique et non disponible en pratique quotidienne. Elles sont ainsi réservées à des situations cliniques particulières qui imposent une évaluation précise du DFG, notamment quand la production endogène de créatinine est susceptible d'être modifiée ; dans les cas d'âges et de poids extrêmes, d'obésité ou de malnutrition sévère, de myopathies, paraplégie ou quadriplégie, amputations diminuant la masse musculaire, de régime végétarien, de variation rapide de la fonction rénale, avant don du rein, pour calculer la dose de drogues potentiellement toxiques excrétées par les reins, et en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

*c) Autres méthodes de calcul de la clairance rénale utilisant la cystatine C, autre traceur endogène*

La cystatine C est une protéine plasmatique de bas poids moléculaire produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme et présentée comme un marqueur alternatif de la créatinine pour l'évaluation de la fonction rénale, en particulier dans les populations où la relation de la créatinine à la masse musculaire rend ce paramètre particulièrement inopérant.

Cette protéine a été découverte en 1961 (17) puis devient en 1985 un marqueur biologique de filtration glomérulaire (18) ayant l'avantage d'avoir une production bien moins dépendante de la masse musculaire que la créatinine.

Des formules d'évaluation du DFG ont été ainsi proposées en se basant sur la cystatinémie seule ou en combinaison avec la créatininémie, et largement étudiées et validées dans des populations d'insuffisants rénaux chroniques (19,20). Ce nouveau marqueur semble avoir un intérêt pour évaluer avec plus de précision le niveau de fonction rénale notamment chez les enfants et les sujets âgés, deux populations marquées par une faible masse musculaire, mais aussi en transplantation rénale (21), chez les patients diabétiques (22) et en cas d'insuffisance hépatocellulaire et notamment après transplantation hépatique. Elle serait plus sensible que la créatinine pour dépister les insuffisances rénales débutantes même si aucun consensus n'existe à l'heure actuelle quant à sa supériorité comparativement aux autres formules d'estimation du DFG se basant sur la créatininémie.

Ce marqueur reste cependant non disponible dans la pratique courante notamment en France

#### d) *Dosage de l'albuminurie et de la protéinurie*

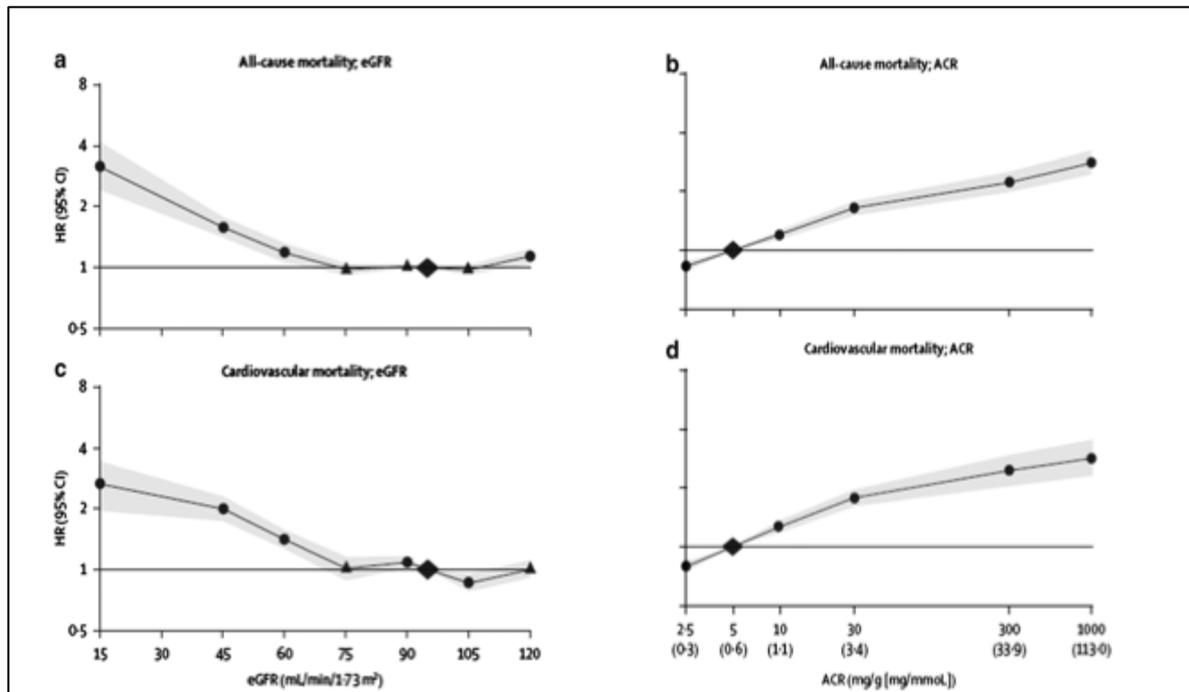
Le dosage de l'albuminurie et de la protéinurie doit maintenant faire partie intégrante du bilan de toute MRC, quelque soit l'âge, tant aux stades précoces à visée diagnostique en cas de DFG estimé normal, qu'aux stades plus tardifs à visée pronostique concernant le risque de progression vers l'IRT, de complications cardiovasculaires et de décès (23, 24).

La micro-albuminurie correspond à une albuminurie peu importante non détectée par la bandelette urinaire. Le dosage peut être effectué sur les urines des 24 heures (résultat en mg/24h) ou sur un échantillon d'urines, résultat alors exprimé en rapport de concentration albuminurie/créatininurie en mg/mmol ou en mg/g.

Le dépistage de la protéinurie se fait grâce à la bandelette urinaire. En cas de positivité, elle est quantifiée par un dosage sur des urines des 24h (résultat en mg/24h) ou sur un échantillon d'urines, résultat exprimé alors en rapport de concentration protéinurie/créatininurie en mg/mmol/l ou mg/g.

Alors qu'il était connu que l'association d'un niveau élevé de protéinurie de rang néphrotique était prédicteur d'un moins bon pronostic et d'événements indésirables intercurrents, la détection de niveaux plus faibles de protéinurie définis par l'albuminurie a montré son importance à la fois diagnostique, pathogénique et pronostique. Récemment, les KDIGO ont montré qu'il existait une association entre le rapport albuminurie/créatininurie divisé en 3

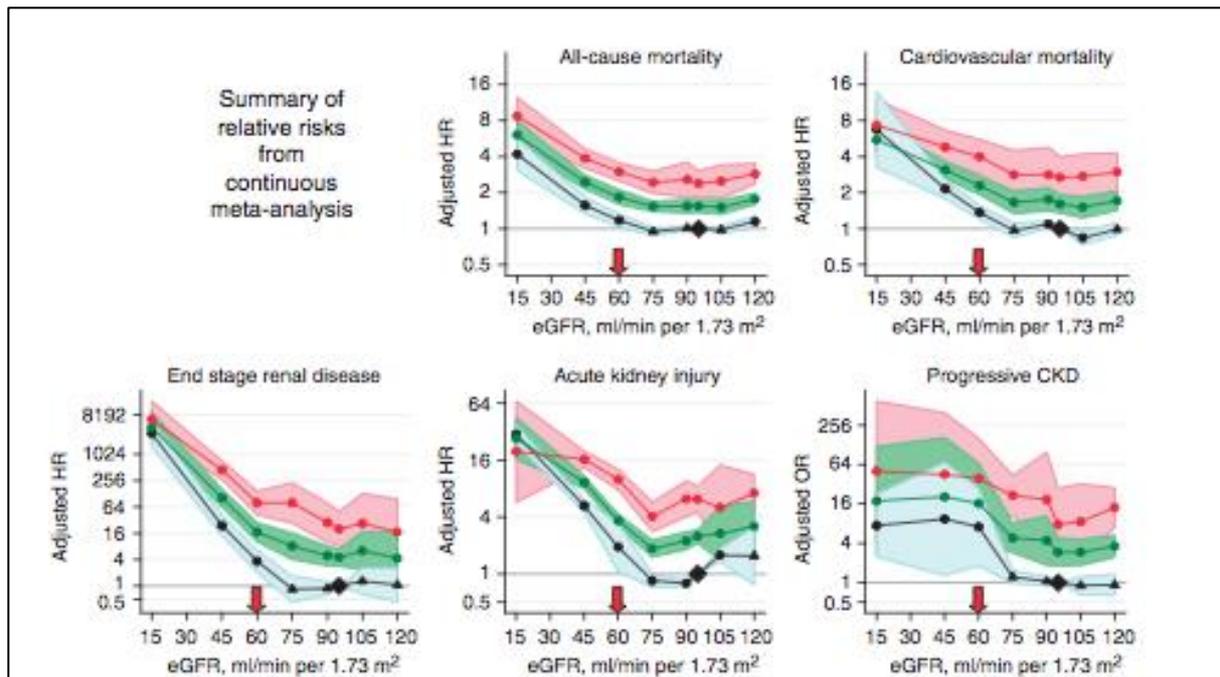
stades de sévérité croissante (moins de 30 mg/g, de 30 à 299 mg/g, plus de 300 mg/g) et le niveau de risque de mortalité, d'IRT et de complications cardiovasculaires indépendamment du niveau de DFG (Figure 4) (25).



**Figure 4.** Relation entre le niveau de DFG estimé (en mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et le ratio albuminurie/créatininurie en (mg/mmol) et la mortalité de toute cause et cardiovasculaire.

Données issues des KDIGO 2012 et de l'article issu de : The Lancet, vol 375, Matshushita K, van de Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, p. 2073-2081, 2010.

Fin 2009, le « *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* » a montré, en réalisant une méta-analyse de 45 études de cohorte sur la MRC dans le monde, un accroissement du risque de mortalité de toute cause et cardiovasculaire, de progression de la MRC notamment vers l'IRT et d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) lié à l'effet combiné du niveau d'albuminurie et de la baisse du DFG dans la population générale et à risque augmenté de maladies cardiovasculaires (Figure 5) (26, 27).



**Figure 5.** Relation entre le niveau de DFG estimé (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et la mortalité de toute cause et cardiovasculaire, le risque d'IRT, d'épisodes d'IRA et de progression de la MRC en fonction de 3 niveaux de ratio albuminurie/créatininurie en mg/g (< 30, 30 – 290 et ≥ 300).

Données issues des KDIGO 2012 et de l'article issu de : *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.

### 3. Epidémiologie

#### a) De la MRC avant l'arrivée au stade terminal (Stades 1 à 4)

Les données épidémiologiques concernant la MRC « non terminale », correspondant aux stades 1 à 4, restent très parcellaires et d'inégales qualités.

Aux Etats-Unis, les *National Health And Nutrition Examination Surveys (NHANES)*, enquêtes transversales répétées menées par le *National Center for Health Statistics* pour surveiller l'état de santé de la population américaine, ont été les premières à montrer sur un échantillon représentatif de la population générale des sujets âgés de 20 ans et plus, une augmentation significative de la prévalence des stades 1 à 4 de la MRC de 10,0% à 13,1% entre 1988-1994 et 1999-2006, soit une croissance de 30% en 10 ans.

L'estimation de cette prévalence pour les stades 1 et 2, définis par la présence d'une albuminurie > 30 mg/g de créatinine (> 3 mg/mmol) et par un DFG ≥ 90 ou de 60 à 89

ml/min/1,73m<sup>2</sup> était, respectivement, de 1,7% et 2,7% en 1988-1994 et de 1,8% et 3,2% en 1999-2004, soit une augmentation de 5% pour le stade 1 et de 20% pour le stade 2.

Pour les stades 3 et 4, définis par un DFG de 30 à 59 et de 15 à 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, elle était, respectivement, de 5,4% et 0,21% en 1988-1994 et de 7,7% et 0,35% en 1999-2006, soit un accroissement de 42% pour le stade 3, et de 70% pour le stade 4.

Percentage of US Population by eGFR and Albuminuria Category: KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006				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 >30mg/mmol	
GFR categories (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Mildly decreased	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Severely decreased	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Kidney failure	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

**Tableau 2.** Prévalence de la MRC aux Etats-Unis en fonction du DFG estimé et du niveau d'albuminurie, en pourcentage de la population générale américaine. Données issues du NHANES 1999 – 2006 (n = 18 026).  
Tableau issu des KDIGO 2012.

En Norvège, l'étude HUNT réalisée par *Hallan et al.* a trouvé, parmi une population de 65604 sujets, une prévalence de la MRC, définie par un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, de 10,2% chez les adultes de plus de 20 ans, dont 4,4% pour les stades 3 et 4, très proche de celle des Etats-Unis à la même période (28).

Cette même médiane de prévalence estimée chez l'adulte de plus de 30 ans dans les 24 études recensées par Zhang et al. en 2008, incluant des données de pays d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Asie et d'Australie, était de 7,2%, avec d'importantes variations selon l'équation d'estimation du DFG utilisée, l'âge, et le sexe (29).

La France ne dispose pas à notre connaissance d'étude ni de registre aussi exhaustif concernant la prévalence des stades de la MRC dans la population générale. Son épidémiologie est donc inconnue. En revanche, de nombreuses études transversales ont été

menées permettant de mieux cerner la fréquence des atteintes rénales dans diverses populations, et notamment chez les sujets âgés.

D'après la HAS, les études épidémiologiques disponibles en population générale évaluent à 10% la prévalence des adultes présentant un ratio albumine/créatinine urinaire > 3 mg/mmol ou un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ce qui amène à estimer à près de 3 millions le nombre de personnes ayant une MRC en France en 2012 (30, 31).

*b) De l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT) ou stade 5 de la MRC*

L'épidémiologie de l'IRT au sens strict telle qu'elle est définie par le stade 5 de la classification de la HAS ou des KDIGO est inconnue. Si la prévalence des patients recevant un traitement de suppléance rénale est bien estimée, celle des personnes qui atteignent ce stade mais ne sont ni dialysées ni greffées reste méconnue. Cependant, dans la mesure où il existe actuellement de moins en moins de contre-indications à l'épuration extra-rénale et où l'accès au traitement de suppléance n'est plus restreint, on peut cependant estimer que le nombre de sujets arrivant au stade de l'IRT sans être suivis ni dépistés est faible et que l'IRT traitée est un bon reflet de la prévalence du stade 5 de la MRC, tout au moins chez les plus jeunes.

Les données des patients prévalents et incidents bénéficiant d'un traitement de suppléance rénale sont ainsi beaucoup plus exhaustives et connues en France grâce à l'existence du registre REIN (*Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie*) (32). Le registre REIN des traitements de suppléance rénale a été mis en place en 2002, couvre depuis 2011 toutes les régions de France métropolitaine et d'outre-mer et suit de façon très précise l'évolution de l'incidence et de la prévalence de l'IRT traitée en France, en enregistrant de façon exhaustive et continue l'ensemble des patients traités par dialyse ou greffe rénale, à l'exclusion des cas d'insuffisance rénale aiguë, et en les suivant jusqu'au décès.

Le dernier rapport du registre publié concerne l'année 2011, au cours de laquelle étaient dénombrés 39519 patients prévalents en dialyse en France avec un âge médian de 70,4 ans et une majorité d'homme (60%) et 31100 malades porteurs d'un greffon rénal fonctionnel (âge médian de 55,5 ans ; 7,5% de donneurs vivants). La prévalence de la dialyse augmentait avec l'âge jusqu'à 85 ans et diminuait ensuite.

En 2011, 9584 nouveaux patients ont démarré un premier traitement de suppléance rénale (dialyse ou greffe préemptive) soit un taux d'incidence de 149 par million d'habitants

(pmh) avec d'importantes disparités inter-régionales (de 100 à 412 pmh) : les régions Ouest, de la Basse Normandie à l'Aquitaine, incluant les Pays de la Loire (125 pmh), l'Auvergne et les Poitou-Charentes avaient des taux significativement inférieurs au taux national ; à l'opposé, les régions Nord et Est (Nord-Pas de Calais et Lorraine), ainsi que l'Île-de-France, les régions d'outre-mer et PACA avaient des taux d'incidence significativement plus élevés, de l'ordre de 10 à 30 %.

L'âge médian des patients incidents était de 70,4 ans, avec un taux d'incidence plus élevé de 76% chez les hommes que chez les femmes ; 9354 patients ont débuté une dialyse (âge médian 71,6 ans ; sexe ratio homme/femme 1,6), en urgence pour 33% des patients traités par hémodialyse témoignant d'une prise en charge souvent inadéquate de la MRC à un stade avancé, quelle qu'en soit la cause et dans 56% des cas sur un cathéter ; 2976 patients ont pu bénéficier d'une greffe rénale sur 9030 inscrits sur liste d'attente de greffe ; 11,5% d'entre eux ont pu bénéficier d'une greffe rénale préemptive.

À l'échelle européenne, le registre ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) collecte également les données sur l'incidence et la prévalence du traitement de suppléance rénale via les registres nationaux et régionaux de 29 pays d'Europe. En 2008, le rapport annuel estimait à 122 pmh l'incidence globale du traitement de suppléance rénale avec une prévalence de 644 pmh et un âge moyen à l'initiation variant de 44 ans en Ukraine à 69 ans en Belgique non francophone (33). De fortes disparités entre les pays étaient constatées avec un taux le plus élevé en Turquie (264 pmh) et le plus faible en Ukraine (15 pmh).

Ces taux restent cependant très inférieurs dans l'ensemble à celui des Etats-Unis, où l'incidence en 2010 de 340 pmh était la plus élevée du monde (34).

#### 4. Facteurs de risque de MRC

L'objectif est le dépistage le plus précoce possible des personnes à risque de développer une MRC pour la prévenir, en ralentir l'évolution et/ou en prévenir les complications. La connaissance des facteurs de risque de MRC est donc indispensable et de nombreuses études ont permis ces dernières années de les identifier.

Les récentes recommandations mises à jour en France par la HAS (35) et aux Etats-Unis par la National Kidney Foundation (NKF) et connues sous le nom de Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (36) ont mis l'accent sur l'identification de ces facteurs de risque en les répartissant de la façon suivante :

- des facteurs de susceptibilité de la MRC : âge supérieur à 60 ans, sexe masculin, ethnicité, histoire familiale de MRC, réduction néphronique, faible poids de naissance, faible revenu ou niveau éducatif ;
- des facteurs d'initiation de la MRC : diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires athéromateuses, insuffisance cardiaque, tabagisme, maladies de système ou auto-immunes (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde,...), infections systémiques, infections récidivantes du tractus urinaire, lithiase urinaire, uropathies obstructives, médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques/antiviraux, produits de contraste radiologique, chimiothérapie, radiothérapie,...), obésité définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure, solvants organiques).
- des facteurs de progression de la MRC une fois diagnostiquée: un haut niveau de protéinurie, l'hypertension artérielle, un mauvais contrôle glycémique en cas de diabète, le tabagisme actif ; définissant les personnes à haut risque d'évolution de la MRC et par conséquent d'IRT.

##### 5. Prise en charge de la MRC guidée par les récentes mises à jour des recommandations nationales et internationales

L'objectif de ces recommandations est d'aider au dépistage le plus précoce possible de la MRC pour en ralentir la progression et éventuellement la prévenir, tout en ayant des bénéfices à la fois cliniques à l'échelle individuelle mais aussi économiques à l'échelle de la société.

Depuis 2002, l'apparition du concept de MRC a permis de proposer une définition unique pour un ensemble de pathologies, dont la nosologie complexe constituait jusque là un frein à l'estimation de leur fréquence et à une véritable approche de santé publique dans ce domaine. D'autre part, cela a permis de faciliter son diagnostic et dépistage notamment chez les individus à risque en favorisant ensuite la mise en place de moyens de prévention primaire et secondaire de l'insuffisance rénale chronique. Enfin, sa classification généraliste en 5

stades a permis de faciliter l'application de recommandations diagnostiques et thérapeutiques par stade récemment mises à jour par la HAS. Il est important de noter que ces recommandations prennent en compte l'individu dans sa globalité de façon indépendante de son âge et aucune recommandation spécifique n'existe actuellement pour le groupe des sujets âgés.

*a) Recommandations de la HAS de Février 2012*

Le dépistage de la MRC doit être proposé dans la population de patients définis comme à risque (QS), le plus souvent réalisé en médecine du travail ou ambulatoire, par le dosage annuel de la créatininémie avec estimation du DFG couplé à un dosage de l'albuminurie sur échantillon urinaire avec calcul du ration albuminurie/créatininurie, avec confirmation des anomalies à 3 mois.

En dehors de situations spécifiques nécessitant une prise en charge néphrologique spécialisée immédiate ou rapide (glomérulonéphrite rapidement progressive, insuffisance rénale aiguë, calcul, hydronéphrose, hypertension artérielle réfractaire, syndrome néphrotique, oedèmes, hématurie, signes extra-rénaux et généraux,...), le médecin généraliste doit orienter le diagnostic étiologique, évaluer le stade et l'évolutivité de la MRC, considérer le risque cardiovasculaire comme élevé, rechercher des complications à partir du stade 3A ou 3B (anémie, troubles phosphocalciques, acidose métabolique, troubles hydro-électrolytiques, dénutrition) et définir la stratégie de traitement et les modalités de surveillance.

L'évolutivité de la MRC, c'est-à-dire à risque de progression vers l'IRT, a été définie par la HAS par :

- l'évaluation du déclin annuel du DFG considéré comme « physiologique » si inférieur à 2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an, « modéré » si supérieur ou égal à 2 et inférieur à 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an, « rapide » si supérieur ou égal à 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an ;
- la présence d'albuminurie ;
- l'absence de contrôle de la pression artérielle.

Un déclin annuel rapide du DFG a été associé à un risque augmenté d'événements indésirables incluant le décès et les complications vasculaires.

Sur le plan thérapeutique, les objectifs sont bien sûr de traiter la maladie causale, de ralentir la progression de la MRC, de prévenir le risque cardio-vasculaire et les complications de la MRC le tout en respectant les mesures de néphroprotection (exclusion des médicaments néphrotoxiques,...), en contrôlant les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, tabac, surpoids, dyslipidémie), en préconisant une activité physique régulière et en prodiguant des conseils diététiques.

A partir du stade 3B, la préservation du capital veineux doit être envisagée ainsi que la vaccination contre l'hépatite B après vérification du statut sérologique des sujets non vaccinés et de la séro-protection des sujets vaccinés, si une prise en charge par hémodialyse est envisagée.

Le néphrologue doit ensuite être impliqué dans la prise en charge dans tous les cas dès le stade 3B de la MRC ou avant en cas de formes évolutives (déclin rapide, albuminurie > 70 mg/mmol ou associée à une hématurie (syndrome glomérulaire), pression artérielle non contrôlée), pour la prise en charge des complications et préparer si besoin à partir du stade 4 la prise en charge de l'IRT par une technique de suppléance rénale (dialyse ou greffe rénale) habituellement indiquée lorsque le DFG est inférieur à 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou lorsqu'apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'IRT.

#### b) *KDIGO 2012*

L'objectif des KDIGO, fondation internationale développée aux Etats-Unis en 2012, était de mettre à jour les recommandations de bonnes pratiques cliniques concernant l'évaluation, la classification et la prise en charge de la MRC initialement émises par les KDOQI en 2002.

Les recommandations sont très proches de celles proposées par la HAS en France. Il y a cependant quelques singularités importantes à souligner dans les KDIGO.

Concernant la classification de la MRC, ils recommandent qu'elle soit basée à la fois sur la cause de la néphropathie, le niveau de DFG estimé mais aussi selon le niveau d'albuminurie. Les stades de la MRC selon le DFG estimé sont superposables à ceux utilisés en France avec par rapport aux KDOQI de 2002, la sous-division du stade 3 en stades 3a et 3b. Trois stades d'albuminurie sont également définis : A1 si albuminurie inférieure à 30 mg/24h ou ratio albuminurie/créatininurie inférieure à 3 mg/mmol (ou 30 mg/g) ; A2 si albuminurie entre 30

et 300 mg/24h ou ratio albuminurie/créatininurie entre 3 et 30 mg/mmol (ou 30 et 300 mg/g) ; A3 si albuminurie supérieure à 300 mg/24h ou ratio albuminurie/créatininurie supérieure à 30 mg/mmol (ou 300 mg/g).

En fonction de l'association des différents stades de DFG et d'albuminurie, ils ont défini des groupes de patients à risque faible, modéré, élevé ou très élevé de mauvais pronostic concernant l'évolution vers l'IRT et le risque cardio-vasculaire et proposent à chacun de ces groupes une intensité de prise en charge croissante, notamment concernant le rythme de surveillance, les investigations complémentaires et les différentes options thérapeutiques

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 <sup>2</sup> ) 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.

**Tableau 3.** Pronostic de la MRC en fonction du niveau de DFG (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et du ratio albuminurie/créatininurie (en mg/g ou mg/mmol). Données issues des KDIGO 2012.

La MRC doit être considérée comme progressive en cas de passage à un stade de DFG inférieur et/ou en cas de déclin rapide du DFG estimé de plus de 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an (estimé à partir d'au moins 3 mesures de fonction rénale), en se basant sur des données d'une cohorte de 529 312 adultes qui avaient au moins 3 dosages de créatininémie sur une période de 4 ans (AKDN databases).

Concernant la prise en charge de la progression et des complications de la MRC, des recommandations plus précises mais cependant très limitées sont proposées pour des groupes de patients plus ciblés, que sont notamment les sujets âgés et diabétiques. Elles concernent essentiellement et uniquement chez le sujet âgé le traitement antihypertenseur à débiter avec prudence et une escalade progressive des posologies pour limiter le risque d'effets indésirables fréquents dans cette classe d'âge, tels que l'hypotension orthostatique source de morbidité non négligeable.

Ils recommandent d'adresser au néphrologue tout patient présentant une MRC dans les situations suivantes :

- insuffisance rénale aiguë ou baisse brutale du DFG estimé ;
- DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> soit les grades 4 et 5 (alors que la HAS préconise d'adresser les patients aux néphrologues dès le stade 3B) ;
- albuminurie significative de stade A3 (équivalent à une protéinurie supérieure ou égale à 500 mg/24h ou ratio protéinurie/créatininurie supérieur ou égal à 500 mg/g (ou 50 mg/mmol) ;
- progression de la MRC comme précédemment définie (QS) ;
- hématurie associée ;
- hypertension réfractaire à au moins 4 traitements antihypertenseurs ;
- anomalies persistantes de la kaliémie ;
- maladie rénale héréditaire.

Ils suggèrent qu'un traitement de suppléance rénale doit être initié dans les situations suivantes qui correspondent le plus souvent à un niveau de DFG estimé compris entre 5 et 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> : symptômes ou signes attribués à l'insuffisance rénale (perturbations du bilan acide-base, troubles hydro-électrolytiques, prurit), incapacité à contrôler l'état d'hydratation ou la pression artérielle, une détérioration progressive de l'état nutritionnel réfractaire à une prise en charge diététique adaptée, ou des troubles cognitifs.

La notion de transplantation rénale préemptive à partir d'un donneur vivant apparaît et doit être envisagée dès un DFG estimé inférieur à 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et la mise en évidence d'une MRC progressive et irréversible dans les 6 à 12 mois précédents.

Concernant l'estimation du DFG, les équations basées sur la créatininémie recommandées pour diagnostiquer, classer et suivre la progression de la MRC, comprennent la formule

MDRD et CKD-EPI. Une particularité qui n'apparaît pas dans les recommandations de la HAS est l'intégration d'une mesure de la clairance de la cystatine C, comme alternative au DFG estimé par les formules de MDRD et CKD-EPI lorsque ce dernier est compris entre 45 et 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sans autre marqueur d'atteinte rénale et qu'une confirmation du diagnostic de MRC est nécessaire (éligibilité pour un don de rein, ajustement de posologie de drogues potentiellement toxiques excrétées par les reins,...).

Il est important de signaler pour finir que le facteur âge n'est jamais évoqué ni pris en compte dans ces recommandations américaines, en dehors de spécificités pédiatriques.

## **II) Sujets âgés et Maladie rénale Chronique**

L'allongement de l'espérance de vie et les progrès de prise en charge des comorbidités, notamment cardio-vasculaires, chez les adultes d'âge moyen ont conduit inévitablement à la constatation d'une arrivée croissante de sujets âgés voire très âgés en consultation de néphrologie représentant par exemple plus d'un tiers des vacations dans notre service (37% des patients suivis exactement).

Pour faire face aux peu de recommandations émises par les autorités de santé et à l'émergence de problèmes spécifiques liés à cette classe d'âge que nous avons déjà évoqués précédemment ; à savoir notamment la poly-pathologie et les problèmes éthiques, de nombreuses études ont été entreprises en France mais aussi dans le monde depuis moins d'une décennie, à visée épidémiologique, diagnostique mais aussi thérapeutique.

### ***A) Particularités de la maladie rénale chronique chez les sujets âgés***

#### **1. Prévalence de la MRC**

Parallèlement au vieillissement de la population, une augmentation de prévalence de DFG estimés bas et d'albuminurie élevée a été constatée dans la population générale de sujets âgés.

En effet, les registres américains retrouvent une prévalence de la micro-albuminurie de 18% chez les sujets de 60 à 69 ans et de 30% chez les sujets de plus de 70 ans. D'après les données

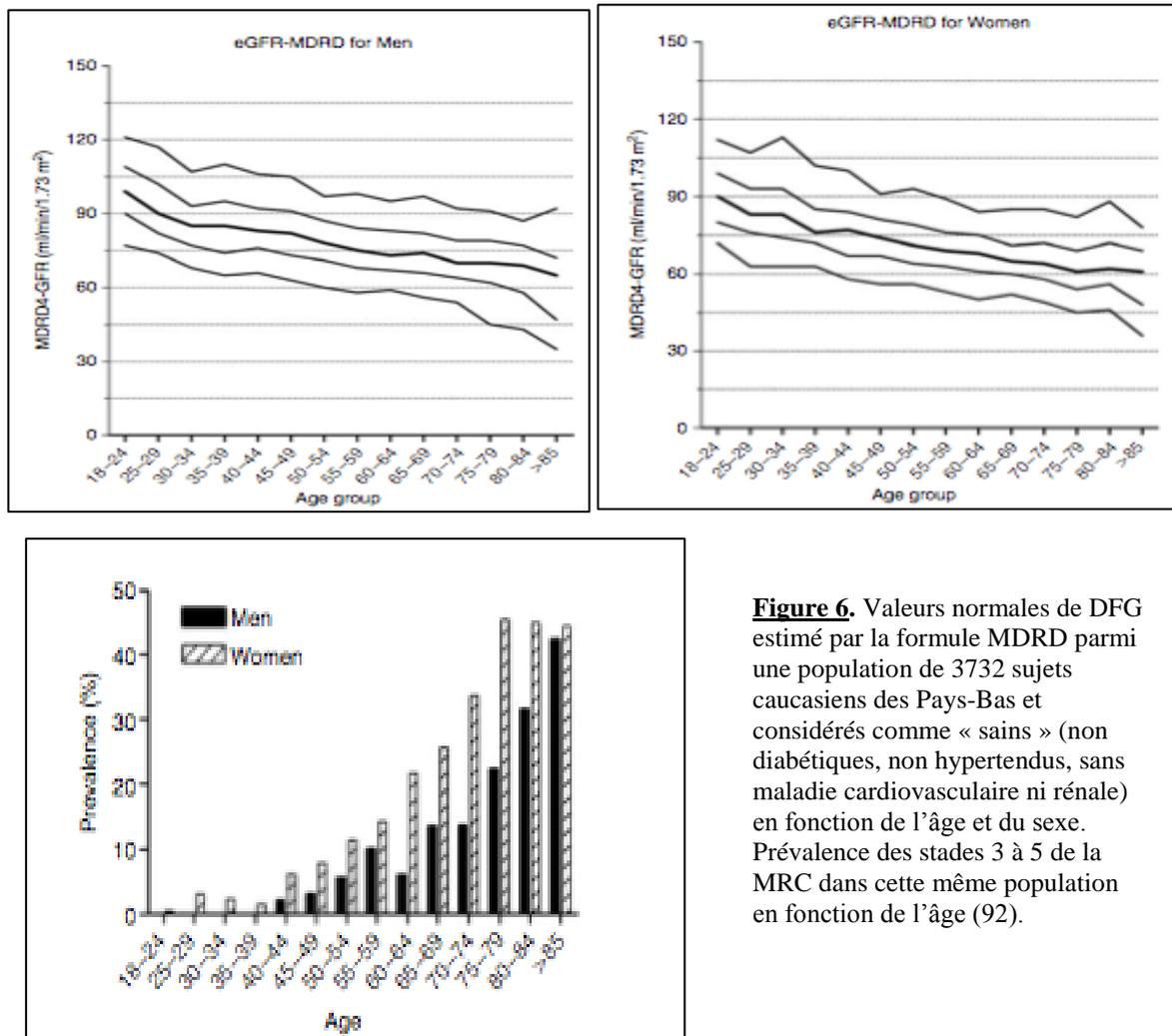
des *NHANES* aux Etats-Unis, 37,8% des adultes âgés de 70 ans et plus d'une cohorte issue de la population générale américaine présentaient un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et dont la plupart avaient une réduction modérée entre 30 et 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, contre 0,7% chez les sujets âgés de 20 à 39 ans (5, 6).

En Norvège, parmi une population de 65604 sujets, ce pourcentage était estimé à 18,7% chez les plus de 70 ans contre 4,5% chez les 20-69 ans (28).

Dans une étude réalisée par *Stengel et al.* en 2005 chez 1298 sujets âgés de 65 ans et plus choisis au hasard dans la population électorale de 3 grandes villes françaises, la prévalence globale de la MRC à 4 ans de suivi était de 27,9% ; 7% pour les stades 1 et 2 combinés, 16,7% pour le stade 3A et 4,2% pour le stade 3B (37).

Dans l'étude de *Wetzels et al.* publiée en 2007 réalisée à partir d'une population de 3732 sujets caucasiens des Pays-Bas âgés de 18 à 90 ans et considérés comme « sains » (non diabétiques, non hypertendus, sans maladie cardiovasculaire ni rénale), un déclin du DFG estimé par la formule MDRD était en effet constaté avec l'âge, dans les 2 sexes, avec une prévalence croissante des stades 3 à 5 de la MRC avec l'âge, atteignant 42% des hommes et 44% des femmes de plus de 85 ans (Figure 6) (92).

Cependant, de vigoureux débats existent pour savoir si ces baisses de DFG estimé et/ou ces albuminuries pathologiques chez les personnes âgées représentent une maladie ou un processus physiologique « normal » lié à l'âge, ou encore sont le résultat de sous-estimation de la part des formules de DFG utilisées précédemment citées. Il est en effet connu qu'il existe un déclin « physiologique » du DFG avec l'âge, d'environ 8 à 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en moyenne tous les 10 ans, c'est-à-dire d'environ 1% par an avec des écarts interindividuels pouvant être importants (38, 39). Ce fait explique que la prévalence de la MRC augmente chez les sujets âgés, la classification de la MRC ne tenant pas compte de l'âge.



**Figure 6.** Valeurs normales de DFG estimé par la formule MDRD parmi une population de 3732 sujets caucasiens des Pays-Bas et considérés comme « sains » (non diabétiques, non hypertendus, sans maladie cardiovasculaire ni rénale) en fonction de l'âge et du sexe. Prévalence des stades 3 à 5 de la MRC dans cette même population en fonction de l'âge (92).

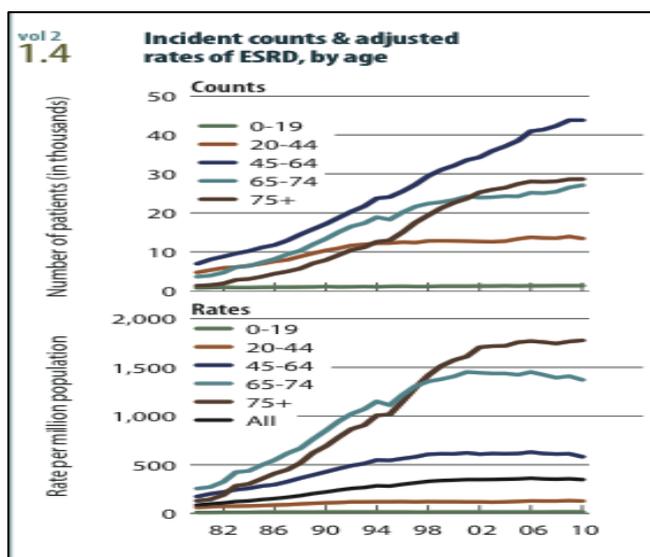
De nombreuses études ont également montré l'existence d'anomalies rénales apparaissant avec l'âge caractérisées par une réduction de la masse rénale (diminution du poids des reins de 20 à 30% après l'âge de 70 ans) et au niveau histologique par une sclérose glomérulaire, une atrophie tubulaire et une sclérose vasculaire avec un amincissement du cortex. La cause de cette association n'est pas claire mais semblerait être le reflet de processus divers tels que la maladie vasculaire ou la sénescence (40).

Indépendamment de la cause, il semble cependant y avoir un risque accru associé à une diminution du DFG ou à une albuminurie pathologique chez les sujets âgés ce qui justifierait de considérer tous les individus âgés ayant une baisse persistante du DFG ou une élévation persistante de l'albuminurie comme ayant une MRC. Il faut aussi remarquer que les sujets âgés en bonne santé n'ont pas nécessairement de déclin de leur DFG estimé. Même si l'on peut s'attendre à un certain déclin, des niveaux de DFG estimé inférieurs à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez des sujets âgés sans comorbidité semblent être une exception.

Parallèlement à cette augmentation graduelle de la prévalence des stades précoces de la MRC chez les sujets âgés, la prévalence et l'incidence de l'IRT augmente également parmi cette classe d'âge. Alors que l'IRT traitée par une technique de suppléance semble être un bon reflet de la prévalence de la maladie elle-même chez les sujets jeunes, dans la mesure où il existe peu de contre-indications à l'épuration extra-rénale et où l'accès au traitement de suppléance rénale n'est plus restreint, cette donnée ne semble pas aussi évidente dans la population de sujets âgés, où il existe une part non négligeable de patients pour lesquels un traitement conservateur sans mise en place de technique de suppléance rénale est proposé et qui ne bénéficient malheureusement pas d'un recensement exhaustif, tout du moins sur le territoire français.

Il est cependant admis que d'après les données du registre REIN (rapports 2010 et 2011), les tendances actuelles sont à une augmentation annuelle des malades prévalents en dialyse âgés de 75 ans et plus passant de 34,2% en 2006 à 39,8% en 2011. Parmi les patients incidents dont l'âge médian en 2011 était de 70,4 ans, la part des plus de 65 ans était de 60,9% et des plus de 75 ans de 38,8% traduisant l'importance croissante de la MRC parmi ces classes d'âges élevées (32).

D'après le registreUSRDS aux États-Unis, entre 2000 et 2010, la progression du taux d'incidence ajusté d'IRT apparaissait également comme la plus élevée chez les sujets âgés, de 12,2% chez les plus de 75 ans (soit 1 773 pmh), alors qu'elle était de 9,1 % (soit 15,5 pmh) et de 6,3% (soit 128 pmh) chez les 0 – 19 ans et les 20 – 44 ans respectivement et que ces chiffres ont même baissé de 5,3% (soit 581 pmh) et de 3,1% (soit 1 368 pmh) chez les 45 – 64 ans et les 65 – 74 ans respectivement (figure 7) (34).



**Figure 7.** Évolution du taux d'incidence de l'IRT aux États-Unis en fonction des groupes d'âge suivants : 0-19 ans, 20-44 ans, 45-64 ans, 65-74 ans et 75 ans et plus ; en terme de nombre de patients et de taux par million d'habitants. Données issues du rapport annuel de 2012 du registreUSRDS (*United States Renal Data System*).

## 2. Méthodes d'estimation de la fonction rénale

Il est important de souligner que les équations d'estimation du DFG de nouvelle génération, telles que celle du MDRD ou de CKD-EPI doivent être utilisées de préférence à celle de Cockcroft et Gault, dont il est clairement établi qu'elle sous-estime de façon importante le DFG chez les sujets âgés (14, 41).

Dans une étude de *Gill et al.* réalisée en 2007 et ayant porté sur 180 sujets dont l'âge moyen était de 85 ans, seulement 37,2% des patients étaient classés dans le même stade de MRC en utilisant 2 méthodes différentes de calcul du DFG à savoir la formule de Cockcroft ou de MDRD (42). Le DFG moyen était significativement différent, estimé par MDRD de 72,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et par Cockcroft de 52,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

*Carbonnel et al.* ont montré en 2008 chez 81 patients âgés de 70 ans et plus issus d'un service de gériatrie aiguë, en comparant différentes méthodes d'estimation du DFG, que la formule de Cockcroft le sous-estimait avec une différence moyenne de 8,65 ml/min par rapport à la formule de MDRD et que la formule MDRD correspondait le mieux à la concentration de la cystatine C (43).

La cystatine C, nouveau marqueur sérique de la fonction rénale, indépendant de la masse musculaire, de l'âge et du sexe, semble montrer ainsi un intérêt dans l'estimation du DFG chez les sujets âgés. Des valeurs élevées de cystatininémie (au delà de 1,3 mg/l) ont également été indépendamment associées à un risque cardiovasculaire accru et dont la puissance semble plurifactorielle liée à la détection des altérations rénales précoces, à son association avec l'inflammation et à son rôle dans le remodelage vasculaire, en particulier chez les sujets âgés (44).

Cependant, il n'y actuellement aucun consensus concernant l'approche optimale pour l'estimation du DFG chez les sujets âgés. De nouvelles études seraient nécessaires pour comparer la précision des approches existantes et pour identifier de nouvelles approches telles que l'utilisation de marqueurs sériques non basés sur la créatinine tels que la cystatine C.

### 3. Evolution du DFG estimé au cours du suivi

Plusieurs études réalisées dans des cohortes de sujets âgés suivis pour une MRC ont montré qu'il existait différentes catégories de patients âgés définies par l'évolution du déclin du DFG au cours du temps après mise en place du suivi néphrologique spécialisé.

*Jones et al.* en 2006 ont en effet décrit sur une cohorte de 726 patients, d'âge moyen de 72 ans, trois catégories de patients à savoir les patients avec une MRC définie comme progressive lente si la pente annuelle de déclin du DFG était comprise entre -5 et -1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et progressive rapide si cette pente était inférieure à -5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et les patients avec une MRC non progressive si cette pente était supérieure à -1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (45). Les deux 1<sup>ères</sup> catégories se différenciaient par un déclin plus rapide du DFG avant la 1<sup>ère</sup> consultation, un niveau plus élevé de protéinurie et un taux plus faible d'hémoglobine à la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique pour les progressifs rapides ; les progressifs et non progressifs se différenciaient également par un déclin plus rapide du DFG avant la 1<sup>ère</sup> consultation, un niveau plus élevé de protéinurie mais aussi de pression artérielle systolique à la 1<sup>ère</sup> consultation pour les progressifs.

Dans l'étude rétrospective monocentrique de *El-Ghoul et al.* en 2009 ayant porté sur 177 patients âgés de 80 ans et plus au moment de la 1<sup>ère</sup> consultation de néphrologie pour IRC, deux groupes de patients se sont également distingués par leur degré d'évolutivité de la fonction rénale au cours du temps, à savoir ceux avec une « IRC progressive » définie par un déclin de DFG estimé supérieur ou égal à 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an (MDRD) et ceux avec « IRC non progressive » définie par un déclin de DFG estimé inférieur à 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an (MDRD) (46). En analyse multivariée, l'existence d'une « IRC progressive » ressortait comme un facteur prédictif indépendant de décès.

Dans une population canadienne de 10184 sujets âgés de 66 ans et plus en IRC, *Hemmelgarn et al.*, en 2006, a mis en évidence que le déclin annuel du DFG estimé était d'autant plus élevé que les patients étaient diabétiques et de sexe masculin (2,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an pour les hommes diabétiques, 2,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an pour les femmes diabétiques, 1,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an pour les hommes non diabétiques et 0,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an pour les femmes non diabétiques) (47).

Le profil évolutif de la MRC chez les sujets âgés semble se scinder en 2 catégories de patients qui apparaissent importantes à différencier pour sélectionner les patients les plus à risque d'IRT et de décès et optimiser leur prise en charge. Il est important de noter également qu'un certain nombre d'études ont également montré que la proportion des sujets au stade terminal, dialysés ou non, semblait plus faible que celle des sujets aux stades précoces de l'IRC parmi cette classe d'âge, le risque de décès dépassant celui de mise en dialyse avec un risque relatif de progression vers l'IRT diminuant avec l'âge (48).

4. Le risque compétitif de décès est le plus souvent supérieur au risque d'IRT et de mise en dialyse chez les sujets âgés

Si l'on reprend l'étude de *Hemmelgarn et al*, en 2006, déjà citée précédemment et qui a décrit une population canadienne de 10184 sujets âgés de 66 ans et plus en IRC (64,5% DFG entre 60-89 ml/min (âge moyen de  $75,1 \pm 6,4$  ans), 31,3% entre 30 et 59 (âge moyen de  $77,8 \pm 6,9$  ans) et 4,1% inférieur à 30 (âge moyen  $77,5 \pm 6,8$  ans)) non dialysés, durant les 2 ans de suivi, seulement 0,9% des sujets débutaient un traitement de suppléance rénale, parmi lesquels 93,1% avaient un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, qu'il existe un diabète associé ou non, alors que pendant cette même période environ 3 fois plus de sujets décédaient (47).

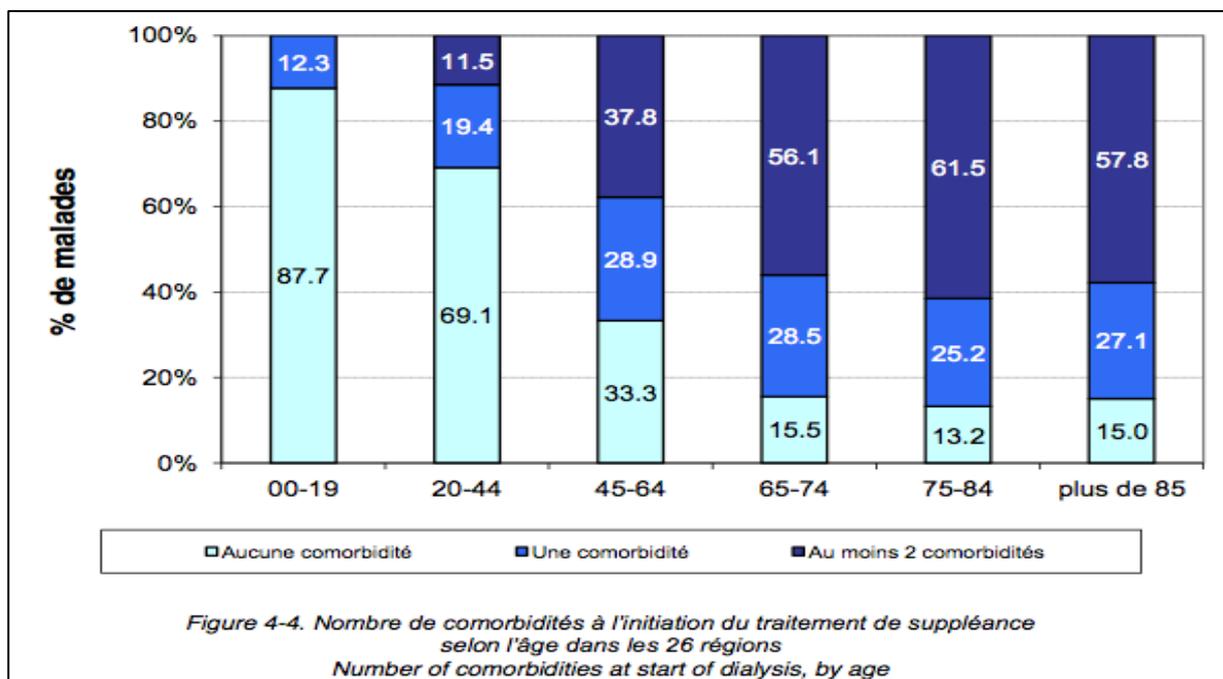
Ces résultats ont également été corroborés par une étude américaine de *O'Hare et al.* en 2007 portant sur une plus grande cohorte de 209622 patients présentant une MRC de stades 3 à 5 et un âge moyen de 73 ans (avec 47% de sujets de 75 ans et plus) (49). Parmi les patients avec niveaux comparables de DFG à la première consultation, les tendances à travers les groupes d'âges en ce qui concernaient les taux de décès et de traitement de l'IRT allaient dans des directions opposées ; à savoir que chez les patients les plus âgés, le taux de décès était plus élevé et celui de traitement de l'IRT plus faible, même si leur DFG estimé était sévèrement réduit (entre 15 et 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ; et inversement chez les plus jeunes avec des réductions modérées à sévères de leur DFG présentaient plus de risque de développer une IRT que de décéder.

5. La poly-pathologie caractérise cette population de sujets âgés et peut être prédictrice de la morbidimortalité

Rarement, la MRC chez les sujets âgés apparaît en l'absence d'autres comorbidités chroniques associées.

Dans le dernier rapport du registre REIN datant de 2011 (32), dans lequel l'âge médian des patients à l'initiation du traitement de suppléance rénale était élevé de l'ordre de 70,4 ans, la probabilité d'avoir au moins une pathologie cardiovasculaire à l'initiation du traitement de suppléance (pathologie coronarienne, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, artérite des membres inférieurs et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT)) augmentait avec l'âge. 87,7% des malades âgés de 0 à 19 ans n'avaient aucune comorbidité contre seulement 15,5% des sujets âgés de 65 à 74 ans, 13,2% des 75 – 84 ans et 15% des plus de 85 ans.

Parmi les patients prévalents au 31/12/2011, seulement respectivement 15,8 %, 14,8 % et 16 % des 65 – 74 ans, 75 – 84 ans et des plus de 85 ans n'avaient aucune comorbidité contre 82,5 % des moins de 19 ans.



**Figure 8.** Nombre de comorbidités à l'initiation du traitement de suppléance rénale en fonction de l'âge en France. Données issues du dernier rapport du registre REIN 2011.

En 2007, Couchoud *et al.* ont utilisé les données du registre REIN pour étudier une cohorte de 3512 patients âgés de plus de 75 ans dialysés (50). A l'initiation de la dialyse, 85%

des patients avaient au moins une comorbidité associée et 36% au moins 3. Les comorbidités associées à la mortalité à 2 ans étaient la malignité (Hazard Ratio (HR) = 2,1), un IMC inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> (HR = 1,6), la dépendance fonctionnelle, l'insuffisance cardiaque congestive mais aussi le diabète, les autres maladies cardiovasculaires et la maladie respiratoire chronique (HR de 1,1 à 1,4). En revanche, l'obésité (IMC > 30) était protectrice (HR = 0,6).

#### 6. Augmentation de la mortalité parallèle au déclin de la fonction rénale

Il existe chez les sujets âgés, de manière parallèle au déclin de la fonction rénale, une augmentation graduelle et significative de la mortalité de toute cause et d'origine cardiovasculaire surtout si le DFG estimé est inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Ces données ont été confirmées notamment par une étude menée au Royaume Uni chez 13177 sujets de plus de 75 ans présentant une IRC avec un taux de décès de 58% dont 42% de causes cardiovasculaires et un Hazard Ratio (HR) de 3,87 pour le risque de mortalité toute cause confondue si le DFG estimé était inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> versus supérieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (51).

Dans l'étude de *Go et al.*, menée aux Etats-Unis, le risque relatif ajusté de décès était respectivement de 1,2, 1,8, 3,2 et 5,9 pour les tranches de DFG estimé suivantes : 45 à 59, 30 à 44, 15 à 29 et inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. De la même manière, le risque relatif ajusté d'événements cardiovasculaires augmentait pour chacune des catégories de DFG estimé précédentes, et était de, respectivement, 1,4, 2, 2,8 et 3,4 (10).

#### ***B) Prérequis concernant la prise en charge de la MRC chez les sujets âgés***

Comme précédemment évoqué, l'ensemble des recommandations émises concernant la prise en charge de la MRC chez les sujets âgés, et ce dès les stades précoces, se base essentiellement sur des études réalisées chez l'adulte d'âge moyen et aucune recommandation spécifique de la part des autorités de santé n'existe pour cette classe d'âge. Les risques et bénéfices attendus des recommandations actuelles sur la MRC étant susceptibles de varier considérablement avec l'âge, leurs applications chez les sujets âgés devraient être prises avec

précautions, en se posant la question d'une prise en charge spécifique et individuelle de cette population de sujets âgés voire très âgés.

De nombreuses études ont ainsi été entreprises depuis moins d'une décennie dans cette optique et des registres relativement exhaustifs décrivant la prise en charge de la MRC essentiellement au stade terminal sont apparues permettant d'avoir une vision plus globale des pratiques françaises notamment chez les sujets âgés.

Les données émergentes qui en ressortent sont de plusieurs ordres et peuvent être dichotomisées en fonction du stade terminal, où elles sont alors relativement exhaustives, ou non de la MRC et la mise en place ou non d'un traitement de suppléance rénale.

## 1. Après la mise en place du traitement de suppléance rénale

### a) *Registre REIN*

Grâce à la base de données REIN, registre mis en place depuis 2002 en France et couvrant le territoire français, les spécificités de la prise en charge des patients âgés en dialyse, quelle que soit la technique, et greffés rénaux sont connus.

Il est intéressant de noter que l'âge médian des patients prévalents et incidents en dialyse étaient en 2011 de 70,4 ans parmi lesquels 60,9% avaient plus de 65 ans et 38,8% plus de 75 ans, témoignant du fait que l'âge avancé n'est aujourd'hui plus un obstacle à la mise en place d'un traitement de suppléance rénale.

Les modalités de traitement de suppléance rénale variaient fortement avec l'âge mais aussi selon la région d'après les données de REIN (32), notamment en ce qui concerne le type de suppléance (hémodialyse, dialyse péritonéale, greffe rénale).

Chez les 65 – 74 ans et les plus de 75 ans, l'hémodialyse était choisie dans 91,5% et 87,8% des cas respectivement contre 8,5% et 12,2% pour la dialyse péritonéale. La part de ces 2 techniques était de 72,7% et 27,3% chez les 0 – 19 ans, 83,2% et 16,2% chez les 20 – 44 ans et de 88,4% et 11,6% chez les 45 – 64 ans.

Dans l'étude de *Couchoud et al.* en 2007, portant sur 3512 patients âgés de 75 ans et plus en France, la dialyse péritonéale était choisie de manière significativement plus fréquente que l'hémodialyse planifiée chez les plus de 85 ans comparativement aux 75-79 ans (Odds Ratio (OR) = 2,1) mais également en cas d'insuffisance cardiaque congestive (OR 1,8) (50).

Concernant l'accès à la greffe rénale parmi les 51845 nouveaux malades ayant débuté la dialyse au cours de la période 2002 – 2011, avec un âge médian de 71,7 ans et une proportion d'homme de 61,9%, la probabilité d'être inscrit pour la première fois sur la liste d'attente d'une greffe rénale était fortement liée à l'âge. L'accès à la greffe des plus de 70 ans apparaissait donc très faible de 0,8%, 1,5% et 1,6% à 12, 36 et 60 mois respectivement comparativement au moins de 60 ans (43,4%, 62,0% et de 66,0%). Les causes de non inscription chez les plus de 70 ans étaient dans 89,7% des cas une contre-indication d'ordre médicale et dans seulement 1,3% des cas un refus des patients, témoignant du nombre croissant de comorbidités associées à la MRC dans cette classe d'âge, obstacle à la greffe rénale.

Parmi les 53301 nouveaux patients en IRT pendant la période 2002 – 2011, la probabilité de bénéficier d'une première greffe rénale était également lié à l'âge, de 0,5%, 1,3% et 1,5% à 12, 36 et 60 mois respectivement pour les plus de 70 ans contre 19,9%, 45,5% et 56,9% pour les moins de 60 ans.

#### *b) Rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine*

L'application *Cristal* est un outil centralisé de recueil des informations sur les patients transplantés rénaux en France, dont l'accès, unique et sécurisé, est géré par le portail du système d'information du prélèvement et de la greffe (SIPG) mis à la disposition de l'Agence de la Biomédecine et également du registre REIN avec lequel les données se recoupent (52).

Au 31 décembre 2011, le nombre total de candidats (nouveaux inscrits + malades en attente au 1<sup>er</sup> janvier de l'année) a atteint 12320 patients, parmi lesquels 4% et 0,8% étaient en attente et âgés de 70 à 74 ans et de plus de 75 ans respectivement ; et 4,9% et 1,4% étaient nouveaux inscrits en 2011 et âgés de 70 à 74 ans et de plus de 75 ans respectivement. Parmi les malades greffés en 2011, 6% avaient entre 70 et 74 ans et 1,6% avaient 75 ans et plus.

De manière intéressante, la durée d'attente de greffe rénale des receveurs âgés de 66 ans et plus était plus courte que celle des 18 – 65 ans de l'ordre de 13,6 mois ce qui s'explique par la part importante des donneurs décédés de plus de 65 ans (29%) qui leur est proposée. Alors qu'en 2001 la moyenne d'âge annuelle des donneurs et des receveurs étaient respectivement de 41,0 et 43,9 ans respectivement, celle-ci a progressé en 2011 à 51,5 et 51,0 ans respectivement, témoignant de l'accroissement de la part des sujets âgés arrivant au stade de l'IRT mais aussi de la proportion de greffe rénale parmi cette classe d'âge. La survie du greffon rénal à 5 ans diminue avec l'âge du donneur et du receveur à la greffe mais reste

élevée de l'ordre de 63,6% pour les greffons de donneurs âgés de 70 ans et plus et de 62,5% pour les patients greffés de 70 ans et plus.

## 2. Avant la mise en place du traitement de suppléance rénale

Il apparaît évident que l'objectif est, comme chez l'adulte d'âge moyen, de contrôler, lorsque cela est possible, les différents facteurs de susceptibilité, d'initiation et de progression de la MRC, comme cela a été décrit précédemment. De nombreuses questions ont cependant émergé, notamment quant à la nécessité de spécificités concernant la prise en charge de la MRC dans le groupe de patients âgés, que ce soit par le médecin généraliste ou le néphrologue.

### a) *Prise en charge de l'IRC aux stades précoces*

Un point ressort comme particulièrement important dans l'ensemble des études réalisées chez les sujets âgés suivis pour une MRC, à savoir l'impact de la mise en place d'un suivi néphrologique spécialisé et précoce dans cette classe d'âge avancé.

La prise en charge spécialisée en néphrologie des sujets âgés avant l'initiation du traitement de suppléance est associée à une incidence plus faible des complications intercurrentes avec notamment une amélioration de la survie, un taux plus élevé de création de fistule artério-veineuse parmi les sujets hémodialysés, source de beaucoup moins d'effets indésirables comparativement aux cathéters tunnelisés notamment sur le plan infectieux, et également d'une fréquence plus élevée des modalités de suppléance rénale autres que l'hémodialyse incluant la dialyse péritonéale et la transplantation rénale.

Dans une étude de *Stroupe et al.* réalisée aux Etats-Unis en 2011, ayant suivi 8022 patients âgés un an avant et après la mise en place de la dialyse, 37% n'avaient reçu aucune prise en charge néphrologique préalable et ce groupe de patients était caractérisé dans l'année suivant l'initiation de la dialyse par un nombre d'hospitalisations significativement plus élevé et des coûts de santé significativement majorés, ainsi qu'un risque de mortalité significativement plus élevé à 1 an ( $p < 0,001$ ) par rapport aux patients ayant bénéficié de soins de néphrologie spécialisés en pré-dialyse (de 1 à plus de 6 consultations préalables) (53).

En 2011 également, *De Jager et al.*, dans une étude menée aux Pays-Bas chez 1438 patients incidents en dialyse, ont mis en évidence l'importance du moment de la première prise en charge spécialisée en néphrologie des patients âgés par rapport au degré de leur IRC et du délai entre ce premier contact et la date de début du traitement de suppléance rénale, estimé comme tardif si inférieur à 3 mois, précoce entre 3 et 12 mois et très précoce si supérieur à 12 mois (54). 32% des patients étaient référés tardivement au spécialiste dans cette étude, contre 12% précocement et 56% très précocement, avec une mortalité accrue pour les 2 premiers groupes (HR de 1,5 et 1,8 respectivement). Une prise en charge tardive chez les plus de 70 ans était associée à une mortalité accrue dans la première année de dialyse, des séjours hospitaliers plus fréquents et une qualité de vie inférieure.

En 2006, l'étude de *Jones et al.* ayant porté sur 726 patients, d'âge moyen de  $72 \pm 14$  ans, référés à l'unité de néphrologie de Southampton, au Royaume Uni, pour une MRC stade 3 à 5 et qui avait pour objectif d'évaluer l'impact des soins spécialisés de néphrologie sur le ralentissement de la progression de la MRC et sur la survie des patients, a montré que le taux médian de déclin du DFG se ralentissait significativement de  $-5,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$  avant la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique à  $-0,35 \text{ ml/min/1,73m}^2$  au décours, associé à une survie significativement meilleure (45).

L'étude de *Jungers et al.* portant sur 1391 patients ayant débuté l'hémodialyse à l'Hôpital Necker entre 1989 et 2000 recensait 30% de patients avec une prise en charge tardive spécialisée moins de 6 mois avant l'initiation de la suppléance rénale ayant comme conséquences l'absence de mise en place précoce des stratégies thérapeutiques réno- et cardio-protectrices connues pour réduire les comorbidités cardiovasculaires et la mortalité (55).

*b) Prise en charge de l'IRC au stade terminal : décision de traitement conservateur ou de suppléance rénale*

Face à cette population grandissante de sujets âgés voire très âgés arrivant au stade de l'IRT au cours de leur suivi, la question des bénéfices ou au contraire des inconvénients à initier un traitement de suppléance rénale chez ces patients fait maintenant partie intégrante du quotidien du néphrologue. Il est clair qu'à l'heure actuelle, dans la plupart des pays industrialisés, il ne semble plus y avoir de limitation pour accepter les patients en dialyse quelque soit leur âge ; la décision étant basée exclusivement sur des considérations médicales

de manière individuelle dans le meilleur intérêt du patient. Cette décision est devenue un challenge, pas seulement à cause de l'âge élevé de nos patients, mais aussi du fait des nombreuses comorbidités associées à la MRC, de la réduction de l'espérance de vie et de l'impact de la dialyse elle-même sur la qualité de vie devenant plus important avec l'âge avançant.

L'équipe de *Joly et al.* en 2003 a montré que, parmi une cohorte de 144 patients âgés de plus de 80 ans en IRT avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et non encore dialysés, le nombre d'octogénaires acceptés en dialyse augmentait avec le temps (61,8% de 1989 à 1992 à 77,4% de 1997 à 2000) (56). Des facteurs prédictifs de décès après initiation de la dialyse ont cependant été mis en évidence pour discuter des bénéfices ou au contraire des risques de la dialyse parmi cette classe d'âge et comprenaient : au cours de la première année l'existence d'un mauvais état nutritionnel (IMC inférieur à 22, Indice de Karnofsky inférieur à 40), d'une dépendance fonctionnelle et une première prise en charge spécialisée tardive, et au-delà d'un an la présence d'une maladie athéromateuse vasculaire périphérique ou de plus de 3 autres comorbidités associées à la MRC.

D'après le rapport 2010 du registre REIN (32) et les données de l'INSEE (1), l'espérance de vie en 2010 chez les patients de 70 ans en dialyse était de 5,5 ans contre 16,6 ans dans la population générale (de 2007 à 2009), pour les patients de 75, 80 et 85 ans ces chiffres baissaient à 4,5 et 12,9 ans, 3,7 et 9,5 ans et enfin 2,8 et 6,7 ans respectivement. La survie à 5 ans des patients ayant démarré un traitement de suppléance entre 2002 et 2010 était décrémente avec l'âge ; de 44,7% entre 65 – 75 ans, de 27,1% entre 75 – 84 ans et de 14,8% chez les plus de 85 ans ; mais également en fonction de la présence ou non d'un diabète (39% contre 53,5%) et du nombre de comorbidités cardiovasculaires associées (aucune 65,1%, 1 = 43,1% et au moins 2 = 26,8%). Ces données apportent malgré tout la preuve d'un bénéfice de la dialyse dans cette classe d'âge.

Le mode d'initiation de l'hémodialyse est également connu pour avoir un impact sur la survie au décours de la mise en place du traitement de suppléance rénale avec un sur-risque de mortalité de 50% en cas d'hémodialyse débutée en urgence de façon non planifiée par rapport à l'hémodialyse planifiée, comme l'a montré l'étude de *Couchoud et al.* parmi une cohorte de 3512 sujets âgés de 75 ans et plus (50).

L'étude rétrospective de *Chandna et al.* en 1999 renforce ces résultats en montrant, sur une cohorte de 292 patients dont l'âge moyen était de 61,3 ans (18-92 ans ; SD 15,8) à l'initiation de la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale), que l'âge apparaissait comme un facteur de prédiction de la survie et de la morbidité en dialyse, cependant moins important comparativement à la sévérité des comorbidités associées et aux capacités fonctionnelles des patients (définies par l'indice de Karnofsky) (57).

Parallèlement, une donnée moins connue mais qui suscite de l'intérêt et soulève de nombreuses questions depuis quelques années est la question du choix de mise en place d'un traitement palliatif ou « conservateur » pour la prise en charge de l'IRT chez les sujets âgés ; ce choix pouvant être la conséquence d'une décision médicale et/ou du patient et de sa famille. Il consiste à ne pas mettre en place de techniques de suppléance rénale et à accompagner le patient dans cette démarche.

Dans l'étude de *Smith et al.* ayant porté sur une cohorte de 321 patients d'âge moyen de 61,5 ± 15,4 ans, il est intéressant de noter que la probabilité de proposer un traitement conservateur augmentait dans cette cohorte de 9,6% par tranches d'âges de 10 ans, alors que la présence d'un diabète multipliait cette probabilité par 2 (58).

En 2007, dans une étude réalisée en Grande Bretagne par *Murtagh et al.* à partir d'une cohorte rétrospective de 129 patients âgés en IRT parmi lesquels 52 ont bénéficié d'un traitement par dialyse et 77 d'un traitement conservateur, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant les différentes variables collectées (sexe, ethnie, néphropathie initiale, score de comorbidités, comorbidités associées) en dehors de l'âge plus élevé dans le groupe en traitement conservateur (âge médian de 83 ans) par rapport au groupe dialysé (âge médian de 79,6 ans ;  $p < 0,001$ ). Les 2 groupes étaient étonnamment comparables concernant les scores de sévérité des comorbidités associées alors que l'on connaît l'impact décisionnel habituel de ces comorbidités sur le choix du type de traitement de l'IRT (59).

Cependant très peu de données existent dans la littérature concernant l'impact du choix d'un traitement conservateur, en particulier sur la survie, source de questions parfois récurrentes de la part des patients en consultation.

Pour finir, la transplantation rénale comme traitement de suppléance rénale chez les sujets âgés présentant une IRT est de nos jours devenue une option plus qu'envisageable non exclusivement réservée aux adultes jeunes (60). Pour la majorité des patients présentant une IRT, la transplantation rénale est connue pour améliorer la qualité de vie, augmenter l'espérance de vie des patients avec un moindre coût (tout du moins après la première année de transplantation) comparativement aux patients en attente de transplantation rénale et bénéficiant d'un traitement de suppléance rénale par dialyse (62, 63, 64).

Cette stratégie de prise en charge a ainsi été largement étudiée chez les sujets ayant plus de 60 ans voire plus de 70 ans depuis la fin des années 90 dans le contexte d'augmentation de la population de patients âgés et IRC avec des résultats très encourageants. En Europe, un programme a été créé dans ce sens, appelé « Eurotransplant Senior Programme » (ESP) pour faciliter l'utilisation de greffons issus de donneurs âgés dits « marginaux » ou « à critères élargis » et augmenter l'accès à la greffe des sujets âgés en leur proposant justement ces greffons marginaux, afin notamment de ne pas empiéter sur le pool de donneurs destinés aux receveurs les plus jeunes.

### **III) Objectifs de l'étude**

En conclusion de toutes ces données, la prise en charge de la MRC chez les sujets âgés est devenu un problème croissant en France et suscitant de nombreuses questions, tant sur le plan médical, thérapeutique, décisionnel, social qu'éthique. Cette population de sujets âgés s'individualise généralement des sujets jeunes du fait notamment qu'elle présente, le plus souvent en plus de la maladie rénale, de lourdes comorbidités associées (cardiovasculaires,...) pouvant influencer sur la progression de celle-ci mais aussi et surtout sur la mortalité, et la rareté voire l'absence de recommandations de part le peu d'études épidémiologiques, descriptives, d'efficacité et d'innocuité thérapeutiques menées, le problème du vieillissement de la population étant relativement émergent.

Pour continuer de répondre à ces nombreuses questions encore en suspens, mieux connaître les modalités réelles de prise en charge des sujets âgés aux différents stades de l'insuffisance rénale chronique dans notre centre, et espérer améliorer cette prise en charge, nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique observationnelle à partir de

données de patients âgés de 70 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique caractérisée par une clairance de la créatinine estimée selon la formule MDRD inférieure à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et suivis en consultation dans le service de Néphrologie du CHU de Nantes en Loire-Atlantique.

### ***A) Objectif principal***

L'objectif principal de cette étude était d'étudier le devenir de la population de sujets âgés de 70 ans et plus suivis en consultation dans le service de Néphrologie du CHU de Nantes pour une insuffisance rénale chronique définie par un DFG estimé par la formule MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en terme d'évolutivité de la dégradation de la fonction rénale au cours du temps évaluée par le pourcentage de patients évoluant vers l'IRT et d'étudier les facteurs de risque associés à cette évolution vers le stade de l'IRT.

### ***B) Objectifs secondaires***

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Étudier les modalités de prise en charge de l'IRT en terme de choix du type de traitement incluant les traitements de suppléance rénale (comprenant l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, et la greffe rénale) et le traitement conservateur et rechercher les facteurs prédictifs associés à ce choix.
- Décrire les caractéristiques du sous-groupe de patients arrivés au stade de l'IRT et en traitement conservateur et le contexte et les raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur.
- Décrire les caractéristiques du sous-groupe de patients pour lesquels une greffe rénale a été envisagée et/ou réalisée et détailler le contexte de la consultation pré-greffe et le devenir de ces patients.
- Décrire les caractéristiques des patients décédés, le contexte de survenue des décès (avant ou après l'arrivée au stade de l'IRT, dans le cadre d'un traitement conservateur ou non) et leur étiologie.
- Etudier l'impact du type de traitement de l'IRT choisi entre traitement de suppléance rénale et traitement conservateur sur la survie des patients au sein du sous-groupe de patients arrivés au stade de l'IRT.

## **POPULATION ET METHODES**

### **I) Population de l'étude**

#### ***A) Extraction à partir de la base de données DIVA-NEPH***

La population de l'étude est issue de la base de données informatisée **DIVA-NEPH** pour « **D**onnées **I**nformatisées **V**alidées **A**ctualisées en **NEPH**rologie », qui collecte, prospectivement et rétrospectivement, avec un suivi annuel, des données cliniques, biologiques et thérapeutiques de tous les patients présentant une MRC avec ou sans insuffisance rénale chronique, comme récemment définie par la HAS et les KDIGO, et suivis dans un des 5 centres de néphrologie français suivants ; à savoir Nantes depuis 2006 ; La Roche sur Yon, Saint Nazaire, Colmar et Mulhouse depuis 2010 – 2011. Elle ne comprend pas les patients arrivés en urgence dans les services de néphrologie, non connus antérieurement et dont l'IRC n'était pas suivie ou était prise en charge par une technique de dialyse dans un court délai après leur admission.

La base de données, dans son contenu et son organisation, dérive du réseau et de la base **DIVAT** pour « **D**onnées **I**nformatisées et **V**alidées en **T**ransplantation », qui inclut des données cliniques et biologiques de patients greffés rénaux de 6 centres en France : Nantes, Nancy, Paris Necker, Lyon, Toulouse et Montpellier.

Pour chaque patient inclus dans la base de données, l'ensemble des informations est idéalement enregistré au moment de la consultation d'inclusion et concerne les données suivantes, recueillies au moment de la consultation ou récupérées rétrospectivement :

- la date de première consultation néphrologique ;
- le type de néphropathie initiale et la date de diagnostic de la maladie rénale, la réalisation d'une ponction biopsie rénale ou non au cours du suivi ;
- la présence de facteurs de risque cardiovasculaires et leur nombre (âge, antécédents familiaux, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans) ;
- la présence d'addiction (tabagisme, alcoolisme, consommation de cannabis et autres drogues dures)

- la survenue d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë au cours du suivi et leur date;
- l'ensemble des antécédents personnels du patient avec la date de leur actualisation ;
- l'existence d'antécédent de néphropathie familiale et le type de néphropathie avec sa date de survenue;
- les examens biologiques sanguins et urinaires ;
- la taille et le poids du patient, ses chiffres tensionnels ;
- l'ensemble des traitements pris par le patient, accès sur la prévention de la progression de la MRC, à savoir le nombre et le type de traitements antihypertenseurs, l'utilisation d'hypocholestérolémiants, d'antidiabétiques oraux ou insuline, d'agents stimulants l'érythropoïétine (EPO), d'anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et enfin de médicaments régulant le métabolisme phosphocalcique (chélateurs du phosphore, apports calciques oraux, vitamine D native, calcimimétiques) ;
- la prise de traitements immunosuppresseurs au cours du suivi (type, voie d'administration, indications, durée).

Une actualisation des données est ensuite réalisée, de façon annuelle dans le meilleur des cas, au moment des consultations de suivi, avec un recueil prospectif et concerne la survenue de nouveaux antécédents et événements médicaux, l'introduction de nouveaux traitements ou l'arrêt de certains, la réalisation de nouveaux bilans biologiques, l'évolution des chiffres tensionnels et des mesures anthropométriques, et surtout le statut vital est mis à jour avec la date et la cause de décès ainsi que l'éventuelle initiation d'un traitement de suppléance rénale (par hémodialyse, dialyse péritonéale ou greffe rénale) au cours du suivi et sa date de mise en place.

Les informations concernant le traitement de suppléance rénale sont complétées et renseignées à partir des données qui sont également saisies dans les registres REIN et CRISTAL.

La recherche systématique des données concernant les décès et leurs causes est également complétée en interrogeant le Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CepiDc).

Les patients, informés sur le fonctionnement du dossier informatisé et ses objectifs, donnent un consentement écrit à l'informatisation des données et à leurs utilisations pour la recherche, après une information claire et appropriée délivrée au cours de la consultation.

Aujourd'hui, nous avons des données, plus ou moins exhaustives et tout âge confondu, pour 4200 patients dans la cohorte Nantaise, 417 dans la cohorte de Saint Nazaire, 1450 pour La Roche sur Yon et 571 pour Colmar.

### ***B) Choix et application des critères d'inclusion***

Les critères d'inclusion suivants ont été retenus et appliqués à l'ensemble de la base de données DIVA-NEPH pour déterminer notre population d'étude :

- Sujets âgés de 70 ans et plus au cours de leur suivi ;
- Sujets ayant une maladie rénale chronique définie par un niveau de DFG estimé par la formule MDRD inférieure à  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  constaté à au moins 2 reprises au cours du suivi, soit à partir du stade 3A de la MRC selon la récente définition de la HAS ;
- Sujets suivis exclusivement dans le service de Néphrologie du CHU de Nantes (étude monocentrique), en excluant les patients suivis dans les autres centres français.
- Sujets enregistrés dans la base de données DIVA-NEPH après consentement éclairé et écrit.

### ***C) Détermination du temps T0 de description initiale de la population de l'étude***

Afin de décrire notre population d'étude dans sa globalité pour réaliser un état des lieux de la cohorte des patients âgés suivis pour une MRC dans notre centre à un moment donné, nous avons choisi de déterminer le temps T0 qui correspond au moment auquel l'ensemble des patients inclus sont à la fois âgés de 70 ans et plus au cours de leur suivi (et qui peut correspondre à la première consultation de néphrologie dans le service du CHU de Nantes) et présentent une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine estimée par la formule MDRD inférieure à  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  constatée à au moins 2 reprises au cours de leur suivi pour ne pas inclure en excès tout patient avec une dégradation isolée, aiguë et transitoire de fonction rénale sans insuffisance rénale chronique sous-jacente.

Nous étudierons au temps T0 les données disponibles issues de DIVA-NEPH, comme précédemment décrites (Population et Méthodes, partie I)A)) et concernant l'ensemble des informations cliniques et biologiques, générales et néphrologiques de la cohorte de patients inclus.

À partir de ce temps T0, nous étudierons ensuite le devenir de l'ensemble des patients de la cohorte en terme d'arrivée ou non au stade de l'IRT définie par un niveau de MDRD inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, de nécessité de mise en place d'un traitement de suppléance rénale (par hémodialyse, dialyse péritonéale, et/ou greffe rénale) ou au contraire de décision de traitement conservateur, et enfin de décès.

## **II) Détermination des variables extraites à partir de DIVA-NEPH et étudiées au temps T0**

Les variables cliniques et biologiques suivantes ont été extraites de la base de données DIVA-NEPH pour l'ensemble des patients inclus de la cohorte dans un intervalle de temps compris à plus ou moins 6 mois du T0. La majorité des données a pu être répertoriée à la date exacte du T0 mais concernant notamment le recueil des données biologiques, la date des examens sanguins et urinaires n'étant pas forcément équivalente à celle du T0 mais souvent antérieure (examens réalisés en vue de la consultation) ou postérieure (examens demandés à l'issue de la consultation), nous avons décidé de considérer comme « variables à T0 » l'ensemble des données recueillies dans un intervalle de 1 an autour du T0 pour augmenter l'exhaustivité des données.

Les variables extraites ont été les suivantes :

### ***A) Données générales des patients***

Âge, sexe, âge à la première consultation néphrologique, état nutritionnel (poids en kg, Indice de Masse Corporelle (IMC) en kg/m<sup>2</sup>, représentant le rapport du poids en kg sur la taille en mètre au carré), niveau d'albuminémie déterminé par néphélométrie en g/l).

### ***B) Données générales sur la maladie rénale chronique***

- Stade de la MRC estimé par le niveau de MDRD en ml/min/1,73m<sup>2</sup> au moment de la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique, en répartissant les patients en fonction du stade de la MRC définie récemment par la HAS, pour déterminer si les patients sont adressés précocement ou au contraire tardivement dans l'évolution de leur MRC.

- Stade de la MRC estimé par le niveau de MDRD en ml/min/1,73m<sup>2</sup> et niveau de protéinurie en gr/24h au moment du T0, en répartissant les patients en sous-groupes en fonction du stade de la MRC définie récemment par la HAS.

- Etiologie de la néphropathie regroupée comme suit :

- Néphropathies vasculaires : nous avons regroupé dans cette catégorie les atteintes touchant soit la microcirculation vasculaire rénale et/ou soit la macro-circulation vasculaire rénale ; cela inclut : la néphroangiosclérose ou néphropathie hypertensive, les sténoses/thromboses ou embolies des artères rénales, la maladie des emboles rénaux de cholestérol, les néphropathies ischémiques et syndromes cardio-rénaux. L'ensemble des patients connus pour être hypertendus, sans aucun autre diagnostic posé concernant l'étiologie de la néphropathie du fait d'une PBR non réalisée ou non contributive, étaient également classés dans cette catégorie.
- Glomérulopathies diabétiques : nous avons considéré que tout patient qui présentait un diabète (de type 1 ou 2) était classé dans cette catégorie si aucun autre diagnostic concernant l'étiologie de la néphropathie n'avait été posé du fait d'une PBR non réalisée ou non contributive et si bien sûr la PBR, si réalisée, faisait le diagnostic de néphropathie diabétique avec images histologiques de glomérulosclérose mésangiale diffuse ou nodulaire ;
- Autres Glomérulopathies chroniques :

En dehors du diabète.

Comprennent la hyalinose segmentaire et focale et les lésions glomérulaires minimes, les glomérulonéphrites extra-membraneuses, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives de type 1, 2 et 3, la néphropathie à IgA, au cours des vascularites systémiques (vascularite à ANCA anti-PR3 et anti-MPO, vascularite d'hypersensibilité, purpura rhumatoïde, non précisé) et autres maladies systémiques (Maladie de Horton, lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Gougeröt Sjögren), les amyloses, la cryoglobulinémie, au cours des leucémies, des syndromes lympho-prolifératifs (macroglobulinémie de Waldenström et lymphome diffus non hodgkinien) et des gammopathies monoclonales, au cours de tumeurs solides, liées à des toxicités médicamenteuses, et la glomérulonéphrite chronique non étiquetée.

- Néphropathies tubulo-interstitielles: nous avons regroupé dans cette catégorie l'ensemble des pathologies rénales entraînant initialement une atteinte exclusivement tubulaire et/ou interstitielle rénale pouvant ensuite aboutir à une destruction plus ou moins complète de l'ensemble du parenchyme rénal. Cela inclut :

Les atteintes tubulo-interstitielles de causes non urologiques au cours des gammopathies monoclonales (Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée (ou MGUS), myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström), au cours du VIH, au cours de maladies systémiques (Vascularite à ANCA anti-PR3, Syndrome de Gougeröt Sjögren, Sarcoïdose, Polyarthrite rhumatoïde), liées à des toxicités médicamenteuses (cisplatine, carboplatine, lithium, AINS, ciclosporine, antibiotiques), liée à un effet toxique de métaux lourds (tels que le plomb).

Les atteintes tubulo-interstitielles de causes urologiques en cas de pyélonéphrite chronique obstructive (sur lithiase des voies urinaires, adénome ou adénocarcinome de prostate, vessie post-radique, malformations congénitales des voies urinaires) ou non, liées à un reflux vésico-urétéral, dans un contexte de tuberculoses des voies urinaires et rénales, en cas de néoplasie rénale avec néphrectomie chirurgicale.

En cas de polykystoses hépatorénales autosomiques dominantes et récessives (où les kystes initialement péritubulaires envahissent et détruisent progressivement l'ensemble du parenchyme rénal) ;

- Réalisation ou non d'une PBR à visée diagnostique au cours de la prise en charge.

- Recherche de complications biologiques liées à la MRC (anémie avec niveau d'hémoglobine en g/dl, anomalies du bilan phosphocalcique (calcémie en mmol/l, phosphorémie en mmol/l, dosage plasmatique de parathormone (PTH) en pg/ml, dosage plasmatique de (25) - OH Vitamine D<sup>3</sup> en nmol/l), anomalies de l'équilibre acido-basique (bicarbonatémie en mmol/l))

### ***C) Données sur les comorbidités associées à la MRC***

L'ensemble des comorbidités répertoriées ci-après seront étudiées et le nombre total de comorbidités associées à la MRC sera estimé pour répartir les patients en 2 groupes, à

savoir ceux avec moins de 3 comorbidités associées et ceux avec 3 ou plus de 3 comorbidités associées à la MRC considérés comme « poly-pathologiques », comme précédemment décrits dans la littérature (56) :

- Présence d'une hypertension artérielle systolique et/ou diastolique définie par un niveau de pression artérielle systolique et/ou diastolique supérieur ou égal à 140 et/ou 90 mmHg respectivement.

- L'existence d'un diabète de type 1 ou 2.

- Présence de comorbidités cardiovasculaires parmi :

- Athérosclérose périphérique incluant : la coronaropathie ou cardiopathie ischémique ayant bénéficié d'une angioplastie et/ou d'un pontage coronarien ou non, silencieuse (dépistage et diagnostic dans un contexte de facteurs de risque) ou symptomatique (syndrome coronarien aigu et/ou infarctus du myocarde); l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (de la claudication intermittente à l'amputation); les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ; les dissections/anévrismes aortiques.
- Insuffisance cardiaque, définie par des épisodes d'œdème aigu des poumons, une dysfonction systolique à l'échographie cardiaque, et/ou une cardiomégalie/cardiopathie dilatée documentée par l'échographie cardiaque.
- Troubles du rythme cardiaque, incluant essentiellement les troubles du rythme supra-ventriculaire de type fibrillation et flutter auriculaires.

Le nombre total de comorbidités cardiovasculaires sera compté et les patients seront répartis en 3 groupes, à savoir les patients sans aucune comorbidité cardiovasculaire, ceux avec 1 comorbidité et enfin ceux avec 2 ou plus de 2 comorbidités cardiovasculaires (46).

- Antécédents de néoplasies passés ou actuels (hématologiques, digestives, uro-néphrologiques, gynécologiques, des voies respiratoires, cutanées et des tissus mous, endocriniennes).

- Antécédents de maladies respiratoires chroniques (obstructives, restrictives sur obésité, tuberculose pulmonaire, pneumoconiose due à l'amiante et autres fibres minérales).

### ***D) Données concernant le traitement médicamenteux***

La prescription de l'ensemble des traitements suivants sera analysée :

- Traitement antihypertenseur avec la spécialité prescrite et le nombre (IEC/ARA2, inhibiteurs de rénine, inhibiteurs calciques, diurétiques, bêtabloquants, antihypertenseurs d'action centrale, vasodilatateurs),
- Traitement anti-protéinurique (IEC/ARA2/Inhibiteurs de rénine),
- Traitement antiagrégant plaquettaire (Aspirine, Clopidogrel),
- Traitement anticoagulant (anti-vitamine K),
- Traitement hypolipémiant (statines, inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, fibrates, acide nicotinique),
- Traitement de l'anémie (érythropoïétine),
- Traitement des anomalies du métabolisme phosphocalcique (chélateurs du phosphore sans apport calcique, chélateurs du phosphore en association à des apports calciques, vitamine D, calcimimétiques),
- Traitement antidiabétique (insulinothérapie, antidiabétiques oraux),
- Traitement immunosuppresseur au long cours.

### **III) Objectif principal : pourcentage d'évolution vers le stade de l'IRT et recherche de facteurs de risque associés à l'arrivée à ce stade**

Afin d'évaluer la progression de la fonction rénale au cours du temps au sein de notre cohorte de sujets âgés, nous avons étudié, à partir du temps T0 précédemment défini, le devenir de l'ensemble des patients de la cohorte en terme d'arrivée ou non au stade de l'IRT définie par un niveau de DGF estimé par la formule MDRD inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> au cours du suivi et les facteurs de risque associés à l'arrivée à ce stade de l'IRT.

La durée de suivi au cours de laquelle a été étudiée la survenue de l'IRT correspond à la période entre la date d'entrée dans l'étude, à savoir le T0 précédemment défini, et le décès des patients ou la date de dernier suivi pour les patients vivants à savoir le 9 Juin 2013.

La date d'arrivée au stade de l'IRT a été théoriquement définie comme la date où le DFG estimé par la formule MDRD devient strictement inférieure à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Cette date

n'étant pas toujours connue avec précision, celle-ci a été estimée comme la médiane entre la date du dernier suivi où le patient présente une clairance rénale supérieure à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et la date du premier suivi où le patient présente une clairance rénale inférieure à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La durée de suivi spécialisé néphrologique avant l'insuffisance rénale terminale a été estimée comme correspondant à la période entre la date de la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique et la date à l'arrivée au stade terminal de l'IRC, permettant de définir si les patients ont été adressés précocement, plus de 3 mois avant le stade de l'IRT, ou au contraire tardivement, moins de 3 mois avant le stade de l'IRT, au cours de l'évolution de leur MRC, connaissant l'impact de cette donnée sur le devenir des patients en terme de type de traitement proposé mais aussi de survie (53, 54, 65).

Les variables étudiées comme facteurs potentiellement prédictifs de l'arrivée au stade de l'IRT dans notre cohorte de sujets âgés ont été les suivantes. Ces variables ont été choisies car elles étaient d'une part disponibles au sein de notre base de données et d'autre part pour certaines d'entre-elles décrites par les récentes recommandations de la HAS et des KDIGO comme facteurs de risque d'initiation et de progression de la MRC et confirmées par des études réalisées chez le sujet âgé (45, 46, 47, 50). Elles incluaient :

- âge à T0,
- sexe féminin ou masculin,
- Poids et IMC à T0,
- Étiologie de la néphropathie (comme précédemment décrite) : néphropathies vasculaires, glomérulopathies diabétiques, autres glomérulopathies chroniques, néphropathies tubulo-interstitielles,
- Présence ou non d'une hypertension artérielle (comme précédemment décrite) et niveau de pression artérielle systolique et diastolique à T0,
- Présence ou non d'un diabète,
- Comorbidités cardiovasculaires associées (comme précédemment décrites) : coronaropathie/cardiopathie ischémique, AOMI, AVC, dissections/anévrismes aortiques,
- Existence ou non d'une insuffisance cardiaque (comme précédemment décrite),
- Antécédent ou non de troubles du rythme cardiaque (comme précédemment décrit),
- Antécédent passé ou actuel de néoplasies (comme précédemment décrit),
- Antécédent ou non de maladies respiratoires chroniques (comme précédemment décrit),

- Nombre total de comorbidités associées à la MRC parmi celles suscitées,
- Niveau de MDRD (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>), de protéinurie (en gramme/24h), d'hémoglobine (en g/dl) et d'albuminémie (en g/l) à T0.

Les patients qui présentaient un niveau de MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à la date d'entrée dans cette étude des facteurs de risque associés à l'arrivée au stade de l'IRT ont dû être exclus, l'arrivée au stade de l'IRT étant l'événement étudié.

#### **IV) Objectifs secondaires**

##### ***A) Étude des modalités de prise en charge de l'IRT et recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)***

###### **1. Modalités de prise en charge de l'IRT**

La part respective de chaque modalité de traitement de l'IRT, comprenant d'un côté les techniques de suppléance rénale et de l'autre le traitement conservateur, a été étudiée pour l'ensemble des patients arrivés au stade de l'IRT au cours du suivi.

Les traitements de suppléance rénale étaient représentés d'un côté par l'hémodialyse et la dialyse péritonéale et de l'autre par la greffe rénale. Le niveau moyen de DFG estimé par la formule MDRD à l'initiation de ce traitement a été analysé.

Le traitement conservateur a été défini dans notre étude par la décision de ne pas débiter de traitement de suppléance rénale, que ce soit par dialyse ou greffe rénale, une fois le stade de l'IRT atteint, autrement appelé dans d'autres études « traitement palliatif » de l'IRT, où seuls les traitements visant à ralentir la progression de la MRC sont poursuivis en association aux traitements des autres comorbidités associées et un accompagnement des patients et de leur famille.

###### **2. Contexte et raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur**

Actuellement, dans notre centre, aucune décision collégiale prise au sein d'une réunion de concertation éventuellement pluridisciplinaire n'existe concernant la décision de

mise en place d'un traitement de suppléance rénale chez les sujets âgés, alors que cela existe dans d'autres centres en France et dans d'autres pays (56, 58, 59). La décision finale revient au néphrologue qui prend en charge le patient. Cependant, certaines informations concernant cette prise de décision étaient disponibles et intéressantes à décrire, témoin de nos méthodes de décision actuelles.

Le contexte, au cours duquel a eu lieu cette décision finale de choix de traitement conservateur, a ainsi été détaillé et les raisons invoquées pour ce choix ont été décrites.

### 3. Caractéristiques des patients pour lesquels une greffe rénale a été envisagée et/ou réalisée

La greffe rénale n'étant plus exclusivement un traitement de suppléance rénale réservé aux sujets jeunes, il semble important d'évaluer la part des sujets âgés à laquelle a été proposé ce type de traitement dans notre cohorte de patients insuffisants rénaux chroniques et âgés de 70 ans et plus.

Nous avons ainsi caractérisé le sous-groupe de sujets de notre cohorte ayant bénéficié d'une consultation pré-greffe en terme de caractéristiques générales et néphrologiques au temps T0 mais aussi de devenir en répondant également aux questions suivantes: à quel niveau de MDRD avaient-ils été adressés en consultation pré-greffe ou étaient-ils préalablement dialysés? Avaient-ils été inscrits au décours de la consultation pré-greffe sur liste d'attente de greffe rénale? La greffe a-t-elle eu lieu, et si c'est le cas préemptivement ou non? Y-a-t-il des décès et moment de leur survenue, avant ou après la greffe rénale? Parmi les patients greffés, quelles étaient les caractéristiques de leurs donneurs?

### 4. Recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)

L'objectif de cette partie était d'évaluer nos pratiques en terme de choix de traitement de suppléance rénale ou au contraire de traitement conservateur concernant le groupe de patients âgés suivis dans notre centre et arrivés au stade de l'IRT, en comparant notamment les données générales et néphrologiques précédemment décrites de chaque groupe à T0. Le but était d'identifier des facteurs qui caractérisaient chacun des 2 groupes et susceptibles d'avoir influencé la décision médicale du choix final du type de traitement de l'IRT; à savoir soit le traitement de suppléance rénale soit le traitement conservateur.

Les variables étudiées comme potentiels facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT et incluses dans le modèle étaient les suivantes :

- âge à T0,
- âge à la date de décision du type de traitement de l'IRT,
- sexe féminin ou masculin,
- Niveau de MDRD (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la 1<sup>ère</sup> consultation,
- Durée de suivi néphrologique spécialisée à partir de la 1<sup>ère</sup> consultation (en mois) et de T0 et jusqu'à l'arrivée au stade de l'IRT,
- à T0 : Poids et IMC ; étiologie de la néphropathie (comme précédemment décrite) : néphropathies vasculaires, glomérulopathies diabétiques, autres glomérulopathies chroniques, néphropathies tubulo-interstitielles ; présence ou non d'une hypertension artérielle (comme précédemment décrite) et niveau de pression artérielle systolique et diastolique ; présence ou non d'un diabète; comorbidités cardiovasculaires associées (comme précédemment décrites) : coronaropathie/cardiopathie ischémique, AOMI, AVC, dissections/anévrismes aortiques ; existence ou non d'une insuffisance cardiaque (comme précédemment décrite) ; antécédent ou non de troubles du rythme cardiaque (comme précédemment décrit) ; antécédent passé ou actuel de néoplasies (comme précédemment décrit) ; antécédent ou non de maladies respiratoires chroniques (comme précédemment décrit) ; nombre total de comorbidités associées à la MRC parmi celles suscitées ; et niveau de MDRD (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>), de protéinurie (en gramme/24h), d'hémoglobine (en g/dl) et d'albuminémie (en g/l).

## ***B) Données de survie et de mortalité***

### **1. Etiologie et contexte de survenue des décès**

Les causes de décès ont été répertoriées en différenciant, les décès en lien direct avec la MRC ou l'IRT de ceux de causes cardiovasculaires de ceux d'autres causes, le but étant de savoir si ces patients suivis pour une MRC décédaient plus de leur maladie rénale ou d'autres pathologies.

Les causes cardiovasculaires incluaient les cardiopathies ischémiques, les cardiopathies valvulaires, l'insuffisance cardiaque, les causes cérébro-vasculaires (AVC ischémique ou hémorragique) et les autres maladies de l'appareil circulatoire (anévrisme et dissection artérielle, AOMI sévère, ischémie critique de membre inférieur).

Les autres causes étaient représentées par les maladies infectieuses, les cancers, les maladies du tube digestif et du foie (cirrhose, diverticulose, hémorragie digestive, syndrome occlusif), les maladies respiratoires (insuffisance respiratoire chronique obstructive et/ou restrictive), l'état de cachexie et les causes non connues.

Pour chaque décès, quelle qu'en soit l'étiologie, le contexte de survenue par rapport à l'arrivée ou non au stade de l'IRT, et dans le cadre d'un traitement conservateur ou de suppléance rénale, a été déterminé.

2. Étude de la survie des patients arrivés au stade de l'IRT en fonction du type de traitement de l'IRT reçu (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)

L'objectif de cette étude était d'évaluer la survie des patients arrivés au stade de l'IRT selon le type de traitement de l'IRT reçu, à savoir soit le traitement de suppléance rénale, soit le traitement conservateur, comme précédemment définis, en ajustant sur les potentiels facteurs de confusion trouvés dans l'analyse concernant la recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT.

Cette sous-étude a été réalisée en s'intéressant exclusivement au sous-groupe des sujets âgés arrivés au stade de l'IRT défini par un niveau de MDRD inférieur à  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , et pour lesquels, soit un traitement conservateur a été décidé, soit un traitement de suppléance rénale a été initié.

## **V) Analyses statistiques des données**

Concernant la description de l'ensemble de la population au temps T0 mais également des sous-groupes de patients comprenant ceux arrivés au stade de l'IRT, ceux pour lesquels un projet de greffe rénale a été envisagé et/ou réalisé, ceux pour lesquels un traitement conservateur a été proposé et enfin ceux décédés, les différentes données étudiées ont été représentées sous forme de moyennes avec écart-types et valeurs numériques minimales et maximales pour les variables quantitatives et de nombres et pourcentages pour les variables qualitatives.

Concernant l'étude de l'identification de facteurs de risque associés à l'arrivée au stade

de l'IRT, un modèle de survie a été réalisé afin d'étudier l'association entre le délai de survenue de l'IRT et les facteurs de risque potentiels cités précédemment. L'événement étudié était l'arrivée au stade de l'IRT. Si le patient mourrait sans avoir atteint le stade de l'IRT, il était censuré à droite.

La distribution du délai de survenue de l'événement a été d'abord décrite par la représentation graphique de la probabilité cumulée de survenue d'une IRT.

Les variables quantitatives, pour lesquelles des cut-offs étaient connus dans la littérature ont été transformées en variables catégorielles selon ces seuils. Pour les autres, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée, et celles ne la respectant pas ont été transformées en variables catégorielles de façon à obtenir des classes d'effectifs équilibrés. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement pour chaque co-variable, avec ajustement sur les autres facteurs (log moins log de la fonction de survie).

Une fois les hypothèses du modèle vérifiées et le choix du codage des variables quantitatives réalisé, l'association entre chacune des variables explicatives et le délai de survenue de l'IRT a été testée avec un modèle de Cox univarié (test de Wald ou test du rapport de vraisemblance).

Quatre variables ont été forcées dans l'analyse, à savoir les niveaux de TAS et de TAD, la présence d'un diabète et le nombre total de comorbidités. Ces variables, connues pour être associées à la survenue d'une IRT, ont été gardées dans le modèle quelque soit leur significativité. Les autres variables ont été incluses dans le modèle de Cox multivarié si leur p-valeur était inférieure à 0,20 en univarié. Ensuite, une sélection descendante manuelle sur le modèle multivarié a été effectuée, afin de simplifier le modèle, en enlevant une à une les variables les moins significatives et dont la p-valeur était supérieure à 0,05.

Dans le modèle multivarié les modalités "3 ou 4" et "5 et plus" de la variable « nombre de comorbidités » ayant des risques relatifs proches, il a été choisi de regrouper ces deux modalités en une "3 ou plus".

L'existence d'une forte corrélation entre le DFG estimé par la formule MDRD et la créatininémie à T0 (coefficient de corrélation à 0,85), non surprenante, la créatininémie faisant partie de la formule de calcul du DFG par MDRD, une seule des 2 variables a été incluse dans le modèle, à savoir le niveau de MDRD, meilleur reflet de la fonction rénale en particulier chez le sujet âgé.

Concernant l'étude, au sein du sous-groupe de sujets âgés de 70 ans et plus arrivés au stade de l'IRT, de la recherche de facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT,

considéré comme une variable qualitative binaire non évolutive dans le temps, comprenant soit le traitement de suppléance rénale (par hémodialyse, dialyse péritonéale et/ou greffe rénale), soit le traitement conservateur, un modèle de régression logistique a été réalisé.

Tout d'abord, une analyse descriptive de l'échantillon dans son ensemble et selon le type de traitement a été effectuée. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les fréquences relatives de chaque modalité. Pour toutes les variables, le nombre de données manquantes a été indiqué.

Les patients avec un traitement de suppléance ont été comparés à ceux avec un traitement conservateur avec des tests de Student (ou Fisher) ou des tests du Chi<sup>2</sup>.

Les variables « albuminémie » et « IMC » comptant de nombreuses données manquantes n'ont pas pu être incluses dans le modèle multivarié.

Comme une seule variable correspondant à l'âge du patient ne pouvait être incluse dans le modèle multivarié, il a été choisi d'étudier l'âge à T0 et non l'âge à la date de choix du type de traitement de l'IRT, les autres variables étant disponibles et étudiées à T0.

Il a été décidé de forcer certaines variables connues pour être associées au choix du type de traitement dans le modèle multivarié afin de s'assurer d'obtenir des résultats ajustés sur ces facteurs même s'ils ne ressortaient pas comme significatifs dans cette étude. Cette décision concernait le nombre total de comorbidités associées à la MRC, la présence d'un diabète, d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque, d'une néoplasie et la durée de suivi entre la 1<sup>ère</sup> consultation et la survenue de l'IRT.

Ensuite les variables quantitatives, dont des cut-offs étaient connus dans la littérature, ont été introduites dans le modèle multivarié en variables catégorielles selon ces seuils. Pour les autres, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée ; celles ne la respectant pas ont été transformées en variables catégorielles de façon à obtenir des classes d'effectifs équilibrés. Ensuite le modèle de régression logistique multivarié a été réalisé en incluant toutes les variables significatives à 0,20 ainsi que les variables forcées, puis une sélection descendante manuelle a été effectuée afin de simplifier le modèle en ne gardant que les variables significatives à 0,05 et les variables forcées. A l'issue de la procédure de sélection des variables, l'adéquation du modèle de régression logistique a été étudiée avec le test d'Hosmer et Lemeshow.

Dans le modèle multivarié, les modalités "3 ou 4" et "5 et plus" de la variable « nombre de comorbidités » ayant des risques relatifs proches, il a donc été choisi de regrouper ces deux modalités en une "3 ou plus".

Concernant l'analyse de la survie des patients arrivés au stade de l'IRT selon le type de traitement de l'IRT reçu (de suppléance rénale ou conservateur), un modèle de Cox a été réalisé.

La principale variable étudiée dans le modèle a été le délai entre la date de mise en place du traitement de l'IRT et la survenue du décès. L'événement étudié a été le décès. Si le patient était toujours en vie à la date de fin de l'étude, il était censuré à droite.

La distribution du délai de survenue de l'événement a d'abord été décrite par l'estimateur de Kaplan-Meier.

Les variables quantitatives ont été transformées en variables catégorielles en gardant les mêmes classes que celles utilisées pour l'étude des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement (log moins log de la fonction de survie).

L'association entre chacune des variables explicatives et le délai de survenue du décès a été testée avec un modèle de Cox univarié (test de Wald ou test du rapport de vraisemblance). Les variables étaient ensuite incluses dans le modèle de Cox multivarié si leur p-valeur était inférieure à 0.20 en univarié. Les co-variables étaient considérées significatives et gardées dans le modèle final si leur p-valeur était inférieure à 0.05.

Les variables trouvées significativement associées au choix du type de traitement de l'IRT (partie IV)A4.) ont été conservées dans le modèle quelque soit leur p-valeur. Les facteurs de risque connus de la survie des patients dans la littérature, à savoir les coronaropathies, le diabète, l'insuffisance cardiaque et le nombre total de comorbidités associées à la MRC ont été de la même façon conservés dans le modèle. De plus, une attention particulière a été portée à la variation relative de l'odds ratio du type de traitement de l'IRT reçu lors du retrait des variables dont la p-valeur était faible dans les tableaux descriptifs (11, 12 et 13) afin de s'assurer que la variable n'était pas un facteur de confusion.

## RÉSULTATS

### **I) Description générale des 807 patients âgés de 70 ans et plus et présentant une MRC définie par un DFG estimé selon la formule MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> suivis dans le service de néphrologie du CHU de Nantes et inclus dans l'étude**

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion précédemment détaillés, 807 patients âgés de 70 ans et plus et présentant une MRC définie par un DFG estimé selon la formule MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à au moins 2 reprises au cours de leur suivi ont été extraits de la base de données DIVA-NEPH et inclus dans notre étude. La date d'entrée dans l'étude des 807 patients, définie comme étant le temps T0 précédemment décrit, était comprise entre le 15 juin 1998 et le 16 Avril 2012.

Les caractéristiques générales et néphrologiques au temps T0 de ces 807 patients ont été détaillées dans le Tableau 4.

#### *A) Données générales des patients*

L'âge moyen des patients à leur première consultation néphrologique était de 75,47 ± 6,99 ans [32 - 93], dont 584 patients avaient moins de 80 ans (soit 72,34%) et 223 patients avaient 80 ans et plus (soit 27,66%). Leur âge moyen à la date d'entrée dans l'étude soit à T0 était de 77,17 ± 5,45 ans [70 - 95], dont 548 patients avaient moins de 80 ans (soit 67,91%) et 259 patients avaient 80 ans et plus (soit 32,09%). 497 patients étaient de sexe masculin (soit 61,59% de l'ensemble de la population).

En tenant compte des données manquantes, leur poids moyen à T0 était de 74,4 ± 15,23 kg [34 - 129] (n = 705) avec un IMC moyen à T0 de 27,32 ± 4,82 kg/m<sup>2</sup> [14,5 - 48] (n = 505). 25,74% (n = 130) et 42,97% (n = 217) des patients présentaient respectivement une obésité définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> et un surpoids défini par un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>.

Le taux plasmatique moyen d'albumine à T0 était de 39,37 ± 5,63 g/l [11,1 - 65,2] (n = 431). Seulement 11,37% (n = 49) et 6,03% (n = 26) des patients présentaient respectivement une albuminémie comprise entre 30 et 35 g/l (dénutrition modérée) et une albuminémie inférieure à 30 g/l (dénutrition sévère).

**Tableau 4.** Caractéristiques générales et néphrologiques à la date d'entrée dans l'étude (T0) et devenir des 807 patients de la cohorte, des 196 patients arrivés au stade de l'IRT et des 238 patients décédés.

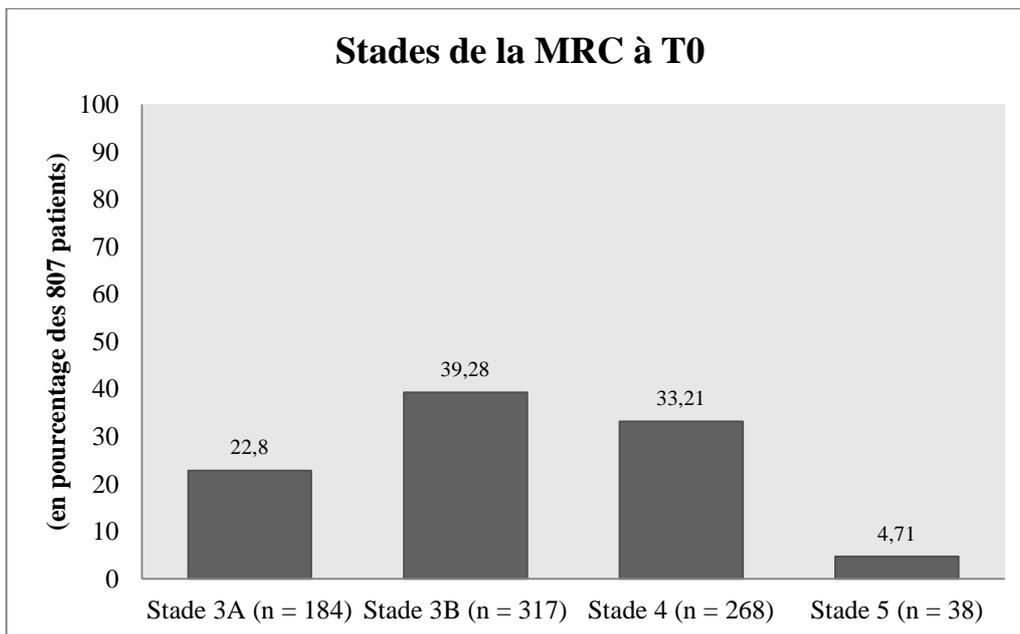
	Population générale N = 807		Sujets arrivés au stade de l'IRT N = 196		Sujets décédés N = 238	
	VM	n (%) ou moyenne ± écart-type	VM	n (%) ou moyenne ± écart-type	VM	n (%) ou moyenne ± écart-type
<b>Âge à la 1<sup>ère</sup> cs néphr. (en années)</b>	0	75,47 ± 6,99	0	75,68 ± 6,59	0	78,59 ± 6,40
<b>Âge à T0 (en années)</b>	0	77,17 ± 5,45	0	77,07 ± 5,55	0	79,68 ± 5,82
<b>Sexe F/M</b>	0	310/497	0	80/116	0	69/169
<b>Type de néphropathies</b>						
Néphropathies vasculaires	0	370 (45,85%)	0	77 (39,29%)	0	112 (47,06%)
Glomérulopathies diabétiques	0	245 (30,36%)	0	65 (33,16%)	0	77 (32,35%)
Autres glomérulopathies chroniques	0	64 (7,93%)	0	20 (10,20%)	0	17 (7,14%)
Néphropathies tubulo-interstitielles	0	128 (15,86%)	0	34 (17,35%)	0	32 (13,45%)
<b>MDRD à la 1<sup>ère</sup> cs (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	4	35,48 ± 14,48	1	26,78 ± 12,18	3	32,30 ± 13,66
<b>MDRD à T0 (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	0	34,66 ± 12,16	0	24,57 ± 10,87	0	31,49 ± 11,73
<b>Protéinurie à T0 (en gr/24h)</b>	110	0,76 ± 1,43	35	1,55 ± 2,09	46	0,88 ± 1,39
<b>Nombre total de comorbidités à T0</b>	0	2,81 ± 1,44	0	2,89 ± 1,56	0	3,19 ± 1,54
<b>Nombre de comorbidités CV à T0</b>	0	1,24 ± 1,15	0	1,18 ± 1,17	0	1,57 ± 1,29
Hypertension artérielle	0	757 (93,80%)	0	187 (95,41%)	0	217 (91,18%)
Diabète	0	264 (32,71%)	0	72 (36,73%)	0	83 (34,87%)
Coronaropathie	0	252 (31,23%)	0	56 (28,57%)	0	81 (34,03%)
AOMI	0	241 (29,86%)	0	63 (32,14%)	0	79 (33,19%)
AVC/AIT	0	93 (11,52%)	0	24 (12,24%)	0	32 (13,45%)
Insuffisance cardiaque	0	129 (15,99%)	0	35 (17,86%)	0	64 (26,89%)
Troubles du rythme cardiaque	0	246 (30,48%)	0	46 (23,47%)	0	102 (42,86%)
Néoplasies	0	184 (22,80%)	0	57 (29,08%)	0	55 (23,11%)
Maladies respiratoires chroniques	0	63 (7,81%)	0	20 (10,20%)	0	30 (12,61%)
<b>Devenir</b>						
IRT	0	196 (24,29%)	0	196 (100%)	0	82 (34,45%)
Décès	0	238 (29,49%)	0	82 (41,84%)	0	238 (100%)
<b>Type de traitement de l'IRT</b>						
Hémodialyse	0	86 (10,66%)	0	86 (43,88%)	0	18 (7,56%)
Dialyse péritonéale	0	13 (1,61%)	0	13 (6,63%)	0	6 (2,52%)
Dialyse décidée non débutée	0	20 (2,48%)	0	20 (10,20%)	0	6 (2,52%)
Greffe rénale	0	10 (1,24%)	0	10 (5,10%)	0	1 (0,42%)
Traitement conservateur	0	69 (8,55%)	0	69 (35,20%)	0	51 (21,43%)

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; AVC/AIT : Accident Vasculaire Cérébral/Accident Ischémique Transitoire ; Cs. : consultation ; CV : Cardio-Vasculaires ; F : Féminin ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; M : Masculin ; n : nombre ; néphr. : néphrologique.

### **B) Données générales sur la maladie rénale chronique**

Le niveau moyen de MDRD à la première consultation néphrologique était de  $35,48 \pm 14,48$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [3,5 – 108,5] (n = 803). La prévalence des différents stades de la MRC à la première consultation néphrologique ; soient les stades 1, 2, 3A, 3B, 4 et 5 était respectivement de 0,12%, 4,74%, 19,43%, 38,85%, 29,76% et 7,10%.

La fonction rénale à T0 était définie par une créatininémie moyenne de  $181,40 \pm 71,70$  micromoles/l [86,7 - 698] (n =807). Le niveau moyen de MDRD était de  $34,66 \pm 12,16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [7,2 – 59,9]. La prévalence des différents stades de la MRC à T0, soient les stades 3A, 3B, 4 et 5, était respectivement de 4,71%, 33,21%, 39,28% et 22,80% (Figure 9). Le niveau moyen de protéinurie à T0 était de  $0,76 \pm 1,43$  gr/24h [0 – 17,77] (n = 697). 240 patients, soit 34,43%, présentaient une protéinurie supérieure ou égale à 0,5 gr/24h.



**Figure 9.** Répartition des 807 patients en fonction du stade de la MRC à T0.

Concernant l'étiologie de la maladie rénale (Tableau 5), les néphropathies vasculaires représentaient la cause la plus fréquente, diagnostiquées chez 370 patients soit 45,85% de la population, suivies par les glomérulopathies diabétiques (n = 245, soit 30,36%), les néphropathies tubulo-interstitielles (n = 128, soit 15,86%) et les autres glomérulopathies chroniques (n = 64, soit 7,93%). Une ponction biopsie rénale a été réalisée à visée diagnostique chez seulement 97 patients (soit 12,02% de la population), ayant essentiellement permis de conduire au diagnostic des glomérulopathies chroniques, précédemment définies et autres que le diabète, chez 52 patients, puis des néphropathies tubulo-interstitielles (n = 19), de causes non urologiques surtout, et enfin de 7 glomérulopathies diabétiques et de 19 néphropathies vasculaires.

Les néphropathies vasculaires étaient essentiellement représentées par la néphroangiosclérose ou néphropathie hypertensive, diagnostiquée chez 328 malades soit 40,64% ; suivie par les sténoses et thromboses artérielles rénales dans 4,58% des cas (n = 37), la maladie des embolies de cholestérol (n = 3, 0,37%) et enfin le syndrome cardio-rénal (n = 2 ; 0,25%). Parmi les glomérulopathies chroniques, autres que le diabète, un diagnostic de HSF ou LGM avait été posé chez 9 malades soit 1,12% et de néphropathies à IgA chez 6 malades soit 0,74%. La proportion respective des autres diagnostics de glomérulopathies chroniques décrits dans la partie « Population et Méthode » était également très faible au sein de notre cohorte variant de 24 patients pour les vascularites systémiques (2,97%) à 1 patient pour un tableau de GNMP ou de glomérulopathies au cours de tumeurs solides ou liées à des médicaments.

Parmi les néphropathies tubulo-interstitielles, l'étiologie était non urologique chez 103 patients (soit 12,76%), urologique chez 13 patients (soit 1,61%) ou une polykystose hépatorenale autosomique dominante ou récessive chez 12 patients (1,49%).

**Tableau 5.** Étiologie de la néphropathie initiale chez les 807 patients de la cohorte et en fonction de la réalisation d'une PBR ou non, à visée diagnostique.

	N = 807		PBR + (n = 97)	PBR – (n = 710)
	n	%	(n ; %)	(n ; %)
<b>Néphropathies vasculaires</b>	<b>370</b>	<b>45,85%</b>	<b>19 (19,59%)</b>	<b>351 (94,86%)</b>
Néphroangiosclérose/néphropathie hypertensive	328	40,64%	19 (19,59%)	309 (43,46%)
Sténose ou thrombose artérielle rénale	37	4,58%	0 (0%)	37 (5,21%)
Néphropathies ischémiques, maladies des emboles de cholestérol	3	0,37%	0 (0%)	3 (0,42%)
syndrome cardio-rénal	2	0,25%	0 (0%)	2 (0,28%)
<b>Glomérulopathies diabétiques</b>	<b>245</b>	<b>30,36%</b>	<b>7 (7,22%)</b>	<b>238 (33,52%)</b>
<b>Autres glomérulopathies chroniques</b>	<b>64</b>	<b>7,93%</b>	<b>52 (53,61%)</b>	<b>12 (1,69%)</b>
dont HSF/LGM	9	1,12%	9 (9,28%)	0 (0%)
dont néphropathies à IgA	6	0,74%	6 (6,12%)	0 (0%)
<b>Néphropathies tubulo-interstitielles</b>	<b>128</b>	<b>15,86%</b>	<b>19 (19,59%)</b>	<b>109 (15,35%)</b>
causes non urologiques	103	12,76%	18 (18,56%)	85 (11,97%)
causes urologiques	13	1,61%	1 (1,03%)	12 (1,69%)
polykystoses hépatorénales autosomiques dominante et récessive	12	1,49%	0 (0%)	12 (1,69%)

HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale ; IgA : Immunoglobulines A ; LGM : Lésions Glomérulaires Minimales ; n = nombre ; PBR : Ponction Biopsie Rénale ; % : Pourcentage.

Concernant le retentissement de la MRC sur le plan biologique à T0, conséquence du rôle rénal sur la production d'hémoglobine via la synthèse d'EPO mais aussi sur le métabolisme phosphocalcique et le bilan acido-basique, en tenant compte des données manquantes :

- le taux moyen d'hémoglobinémie était de  $12,40 \pm 1,71$  g/l [7,2 – 19,6], avec 325 soit 40,98% des patients avec un taux inférieur à 12 g/dl (n = 793).
- la calcémie moyenne était de  $2,33 \pm 0,14$  mmol/l [1,82 – 3,05] avec seulement 111 soit 14,19% des patients avec un taux inférieur à 2,2 mmol/l (n = 782).
- la phosphorémie moyenne était de  $1,18 \pm 0,22$  mmol/l [0,36 – 2,32] avec seulement 23 soit 3,03% des patients avec un taux supérieur à 1,6 mmol/l (n = 758).
- le dosage plasmatique moyen de (25) - OH Vitamine D<sup>3</sup> était de  $47,8 \pm 35,29$  nmol/l [7 – 268] avec 368 soit 80% des patients avec un taux inférieur à 75 nmol/l définissant la carence et 127 soit 27,61% des patients avec un taux inférieur à 25 nmol/l définissant une carence sévère (n = 460).

- la concentration moyenne de parathormone plasmatique était de  $115,00 \pm 118,80$  pg/ml [8 – 1535] avec 304 soit 50,41% des patients avec un taux supérieur à 80 pg/ml définissant l'hyperparathyroïdie (n = 603).

- le concentration moyenne de bicarbonates plasmatiques était de  $26,16 \pm 3,81$  mmol/l [14,7 – 40], avec 90 soit 12,47% des patients seulement avec une valeur inférieure à 22 mmol/l témoin d'une acidose métabolique (n = 722).

### ***C) Données sur les comorbidités associées à la MRC***

En prenant en compte l'ensemble des comorbidités décrites dans le paragraphe dédié dans la partie « Population et Méthode », le nombre moyen de comorbidités associées à la MRC à T0 était de  $2,81 \pm 1,44$  [0 – 8], avec 45,97% des patients (n = 371) présentant moins de 3 comorbidités associées et 54,03% des patients (n = 436) 3 ou plus de 3 comorbidités associées.

Le nombre moyen de comorbidités cardiovasculaires à T0 a été estimé à  $1,24 \pm 1,15$  [0 – 5], avec respectivement 31,97% (n = 258), 31,97% (n = 258) et 36,06% (n = 291) des patients ne présentant aucune comorbidité, une comorbidité et 2 ou plus de 2 comorbidités cardiovasculaires. Les comorbidités cardiovasculaires, présentes chez 549 patients (soit 68,03%) étaient représentées par les antécédents d'athérosclérose périphérique chez 52,29% des patients (n = 422) incluant, par ordre de fréquence décroissante, la cardiopathie ischémique ou coronaropathie (n = 252, 31,23%), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (n = 241, 29,86%), les accidents vasculaires cérébraux (n = 93, 11,52%), et les anévrisme et dissections aortiques (n = 39, 4,83%); mais aussi les troubles du rythme cardiaque (n = 246, 30,48%) et l'insuffisance cardiaque (n = 129, 15,99%).

Les autres comorbidités étudiées étaient : l'hypertension artérielle présente chez 93,80% des malades (n = 757), avec un niveau moyen de pression artérielle systolique à T0 de  $145,70 \pm 22,21$  mmHg [90 - 240] et 51,80% de patients (n = 359) avec un niveau supérieur à 140 mmHg définissant l'HTA systolique et un niveau moyen de pression artérielle diastolique à T0 de  $77,56 \pm 11,71$  mmHg [49 - 128] et seulement 10,93% de patients (n = 73) avec un niveau supérieur à 90 mmHg définissant l'HTA diastolique ; le diabète présent chez 32,71% des malades (n = 264) ; un antécédent passé ou actuel de néoplasies chez 22,80% des patients (n = 184) ; et enfin l'existence d'une maladie respiratoire chronique chez 7,81% des patients (n = 63).

#### ***D) Données concernant le traitement médicamenteux***

Les données étaient disponibles pour 477 patients de la cohorte seulement. Parmi ces 477 patients, 88,05% (n = 420) étaient traités par au moins un traitement antihypertenseur, avec un nombre moyen de classes d'antihypertenseurs à T0 de  $2,44 \pm 1,48$  [0 - 7]. Ces classes d'antihypertenseurs étaient représentées, par ordre de prescription décroissante, par les diurétiques (n = 290 ; 60,80%), les inhibiteurs calciques (n = 235 ; 49,27%), les bêtabloquants (n = 199 ; 41,72%), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (n = 165 ; 34,59%), les IEC (n = 143 ; 29,98%), les vasodilatateurs (n = 73 ; 15,30%), les antihypertenseurs d'action centrale (n = 53 ; 11,11%) et les inhibiteurs de rénine (n = 2 ; 0,42%). Trente-trois patients (6,92%) bénéficiaient d'un double blocage du système rénine-angiotensine par l'association IEC/ARA2.

Concernant le traitement préventif ou curatif de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale, 28,72% des patients (n = 137) recevaient une supplémentation par vitamine D native ; 4,61% (n = 22) et 4,19% (n = 20) des chélateurs du phosphore seuls ou en association à des apports calciques respectivement ; et seulement 0,42% (n = 2) des calcimimétiques.

Un traitement par agents stimulant l'érythropoïétine était prescrit chez 13,63% des patients (n = 65).

39,41% des patients (n = 188) recevaient un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou autres) et 16,35% (n = 78) des anti-vitamine K.

13,63% (n = 65), 17,82% (n = 85) et 3,98% (n = 19) des patients prenaient respectivement soit des antidiabétiques oraux seuls, soit une insulinothérapie, soit l'association des 2.

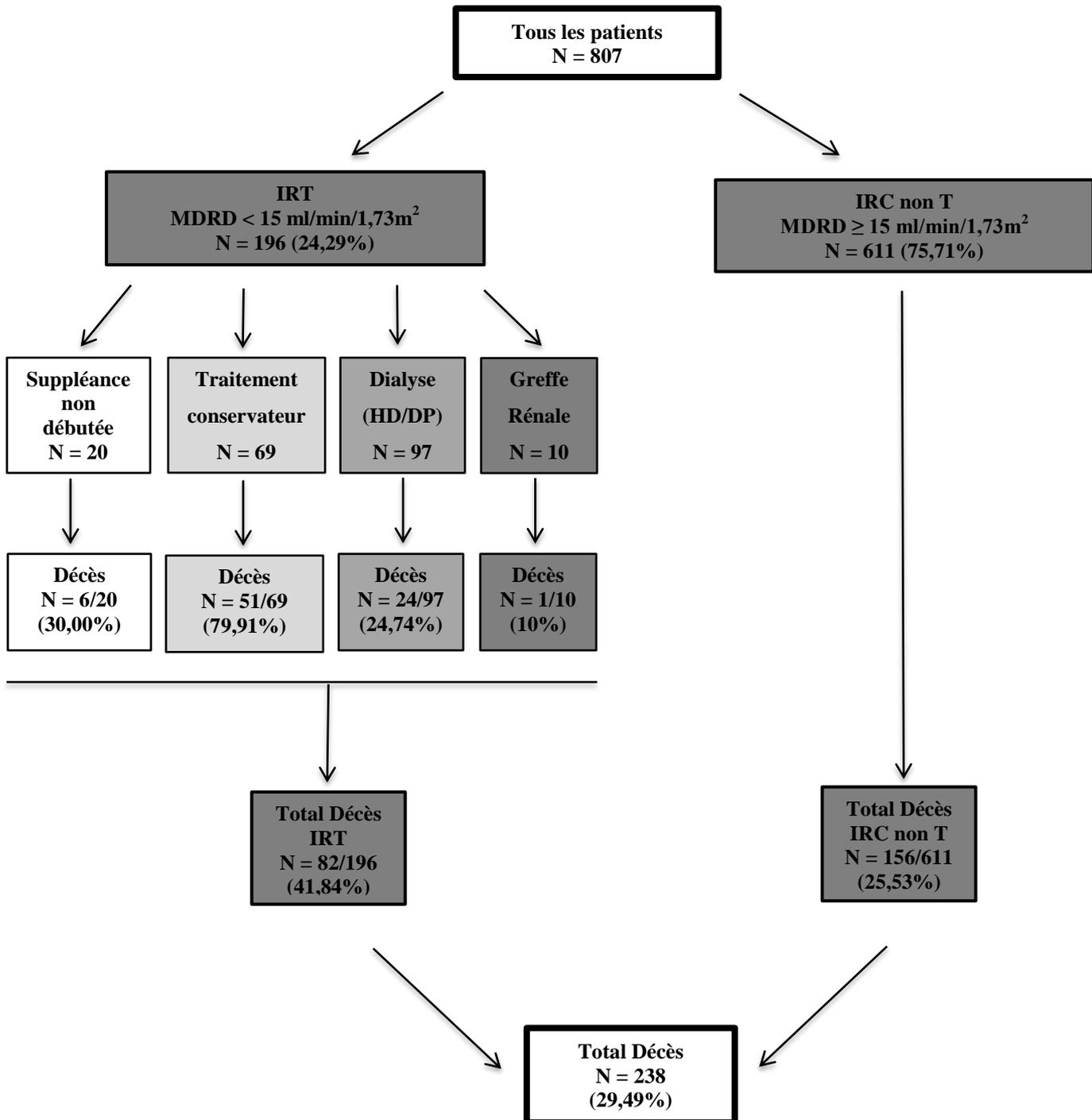
Un traitement hypolipémiant était prescrit dans 58,07% des cas (n = 277), comprenant principalement les statines (n = 238 ; 49,90%), mais aussi les fibrates (n = 42 ; 8,81%) et les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (n = 13 ; 2,73%).

## **II) Devenir et données au cours du suivi néphrologique des 807 patients de l'étude**

Le devenir des 807 patients de la cohorte a été résumé dans la figure 10. La durée de suivi moyenne des 807 patients inclus dans l'étude était de  $56,80 \pm 30,71$  mois [2 - 180], correspondant à la période entre la date d'entrée dans l'étude de chaque patient, précédemment définie comme étant le T0, et soit leur décès, soit la date de dernier suivi déterminée au 9 Juin 2013.

Cinq-cent-soixante-neuf patients (soit 70,51% de l'ensemble de la cohorte) étaient encore vivants à la fin de cette étude, parmi lesquels 455 (soit 56,38%) n'avaient pas encore atteint le stade de l'IRT. Cent-quatre-vingt-seize patients (soit 24,29% de l'ensemble de la cohorte) ont atteint le stade de l'IRT au cours de la période de l'étude. Pour 127 d'entre-eux (soit 64,79%), un traitement de suppléance rénale a été décidé ou débuté, parmi lesquels 86 patients (soit 43,88%) ont initié un traitement par hémodialyse, 13 patients (soit 6,63%) par dialyse péritonéale et 10 patients (soit 5,10%) ont pu bénéficier d'une greffe rénale, dont 2 patients après mise en hémodialyse. Un traitement conservateur a été proposé pour 69 patients (soit 35,20%). Parmi les 238 patients décédés au cours du suivi (soit 29,49% de l'ensemble des patients la cohorte), 34,45% des patients seulement (n = 82) avaient atteint le stade de l'IRT.

**Figure 10.** Devenir des 807 patients de la cohorte, en terme d'arrivée au stade de l'IRT, de type de traitement de l'IRT mis en place et de décès.  
 (DP : Dialyse Péritonéale ; HD : Hémodialyse ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; N : Nombre ; T : Terminale)



**A) Objectif principal : pourcentage d'évolution vers le stade de l'IRT et recherche de facteurs de risque associés à l'arrivée à ce stade**

Cent-quatre-vingt-seize patients, représentant 24,29% des 807 patients de la cohorte, sont arrivés au stade de l'IRT au cours de la durée de suivi de l'étude. L'ensemble des données caractérisant ces 196 patients a été résumé dans le tableau 4.

**1. Durée de suivi spécialisé avant l'IRT**

La durée de suivi spécialisé, correspondant à la période entre la date de la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique et la date de l'arrivée au stade de l'IRT, était en moyenne de  $48,53 \pm 44,41$  mois [0 - 303]. Seulement 24 patients (soit 12,24% des 196 patients arrivés au stade de l'IRT) ont été adressés à 3 mois ou moins de 3 mois avant leur arrivée à ce stade, témoignant d'une prise en charge spécialisée tardive. Une majorité de patients a été adressée précocement, soit plus de 12 mois avant ce stade (n = 156 ; 79,59%).

**2. Caractéristiques générales et néphrologiques de ce sous-groupe de patients arrivés au stade de l'IRT (en tenant compte des données manquantes)**

La durée de suivi moyenne à partir de la 1<sup>ère</sup> consultation et de T0 était respectivement de  $73,58 \pm 45,03$  mois [4 - 327] et de  $48,53 \pm 44,41$  ans [0 - 303].

L'âge moyen à la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique était de  $75,68 \pm 6,59$  ans [51 - 93]. L'âge moyen à T0 était de  $77,07 \pm 5,55$  ans [70 - 93]. L'âge moyen à l'arrivée au stade de l'IRT a été estimé à  $79,24 \pm 5,77$  ans [70 - 92], avec une population divisée de façon harmonieuse à savoir 101 patients dont l'âge à l'IRT était inférieur à 80 ans (soit 51,53%) et 95 patients dont l'âge à l'IRT était supérieur ou égal à 80 ans (soit 48,47%) avec une proportion des 85 ans et plus élevée estimée à 20%.

Les proportions d'hommes et de femmes étaient globalement superposables à celles de l'ensemble de la cohorte, soit respectivement de 59,18% (n = 116) et 40,82% (n = 80).

Concernant l'étiologie de la néphropathie initiale, la proportion des néphropathies vasculaires était de 39,29% (n = 77) plus faible que dans la population générale avec une prévalence en parallèle légèrement plus élevée des glomérulopathies diabétiques (n = 65, 33,16%), des autres glomérulopathies chroniques (n = 10, 10,20%) et des néphropathies tubulo-interstitielles (n = 34, 17,35%).

Le nombre total moyen de comorbidités associés à la MRC à T0 était de  $2,89 \pm 1,56$  [0 - 8], dont 90 patients présentaient moins de 3 comorbidités associées (45,92%) et 106 patients 3 ou plus de 3 comorbidités associées (54,08%). Le nombre total moyen de comorbidités cardiovasculaires associés à la MRC à T0 était de  $1,18 \pm 1,17$  [0 - 5], dont 72 patients n'en présentaient aucune (36,73%), 54 patients une comorbidité associée (27,55%) et 70 patients 2 ou plus de 2 comorbidités cardiovasculaires associées (35,72%).

La prévalence de chaque comorbidité cardiovasculaire à T0 était, par ordre de fréquence décroissante, de 32,14% pour l'AOMI, 28,57% pour la cardiopathie ischémique, 23,47% pour les troubles du rythme cardiaque, 17,86% pour l'insuffisance cardiaque, 12,24% pour les AVC, et 3,57% pour les anévrismes/dissections aortiques.

Une HTA était présente chez 95,41% des patients (n = 187), avec un niveau moyen de TAS de  $150,60 \pm 24,21$  mmHg [103 - 240] dont 61,35% supérieur à 140 mmHg et de TAD de  $79,32 \pm 12,36$  mmHg [49 - 128] dont 12,27% supérieur à 90 mmHg (n = 163); un diabète était présent chez 36,73% des patients (n = 72) dont la prévalence était plus élevée que dans la population générale ce qui est également le cas des antécédents de néoplasies présents chez 29,08% des patients (n = 57). 10,20% des patients présentaient à T0 une maladie respiratoire chronique.

Concernant le niveau de fonction rénale, à la première consultation, le DFG estimé moyen était nettement inférieur à celui de la population générale, de  $26,78 \pm 12,18$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [5,1 – 68,4] (n = 195), avec une proportion de patients adressés à moins de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> très élevée de 68,72% et à moins de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de 15,31%. Le niveau de DFG estimé moyen était également inférieur à celui de la population générale à T0 de  $24,57 \pm 10,87$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [7,2 – 59,7], avec une protéinurie moyenne plus élevée de  $1,55 \pm 2,08$  gr/24h [0 – 17,77] (n = 161), dont 65,22% des patients ayant un seuil supérieur ou égal à 0,5 gr/24h.

Le poids moyen à T0 (n = 169) était de  $74,31 \pm 13,80$  kg [45 - 119], avec un IMC moyen de  $27,43 \pm 4,79$  kg/m<sup>2</sup> [16,5 -40,1] (n = 118). L'albuminémie moyenne était de  $37,94 \pm 5,50$  g/l [23,2 – 49,2] (n =107), avec une proportion plus importante de patients avec un taux compris entre 30 et 35 g/l (n = 17, 15,89%) et inférieur à 30 g/l (n = 10, 9,35%). Le niveau moyen d'hémoglobémie était de  $11,78 \pm 1,75$  g/dl [7,2 – 19,6] (n = 195), dont 107 patients avec un taux inférieur à 12 g/dl (54,87%).

### 3. Recherche de facteurs prédictifs associés à l'arrivée au stade de l'IRT

#### *a) Description des données*

Sept-cent-soixante-quinze patients, parmi les 807 patients initiaux de la cohorte, ont été inclus dans cette analyse, avec une date d'entrée dans l'étude comprise entre le 15 juin 1998 et le 16 avril 2012, correspondant à la date du T0 précédemment défini.

Trente deux patients ont ainsi dû être exclus de cette étude car présentant à l'inclusion au moment du T0 un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui était l'événement étudié.

Les tableaux 6 et 7 décrivent les différentes variables disponibles pour cette analyse, avec le nombre de données manquantes pour chacune. L'albuminémie présentant un nombre de données manquantes trop important a dû être exclue des variables étudiées pour l'analyse, entraînant une baisse trop importante de l'effectif de la population.

La moyenne du temps de suivi était de 3,8 ans avec un maximum de 13,8 ans. Parmi les 775 patients inclus dans l'analyse, 158 patients ont atteint le stade de l'IRT, 158 autres patients sont décédés sans avoir atteint le stade de l'IRT et 459 patients étaient toujours en vie avec un DFG estimé par MDRD supérieur ou égal à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à la fin de l'étude.

À la date d'entrée dans l'étude, l'âge moyen était de 77,14 ± 5,37 ans [70 - 95] ; il s'agissait d'hommes dans 62,45% (n = 484) ; le niveau moyen de MDRD était de 35,57 ± 11,54 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [9,60 – 59,90] ; le taux moyen de protéinurie était de 0,73 ± 1,42 gr/24h [0 – 17,77] et d'hémoglobémie de 12,45 ± 1,70 g/dl [7,50 – 19,60].

Les types de néphropathies étaient répartis comme suit : néphropathies vasculaires dans 46,19% (n = 358), glomérulopathies diabétiques dans 30,58% (n = 237), néphropathies tubulo-interstitielles dans 15,35% (n = 119) et les autres glomérulopathies chroniques dans 7,87% (n = 61).

Respectivement, 41,94% des patients (n = 325) et 11,23% des patients (n = 87) présentaient de 3 à 4 et 5 ou plus de 5 comorbidités associées à la MRC. 36,52% des patients (n = 283) présentaient 2 ou plus de 2 comorbidités cardiovasculaires associées à la MRC. Un antécédent

d' HTA était présent dans 87,35% des cas (n =677) ; de diabète dans 32,77% (n = 254) ; de coronaropathie dans 32,00% (n = 248) ; de troubles du rythme cardiaque dans 30,32% (n = 235) ; d'AOMI dans 30,06% (n = 233) ; d'insuffisance cardiaque dans 16,00% (n = 124) ; d'AVC dans 11,87% (n = 92); d'anévrisme ou dissection aortique dans 5,03% (n = 39); de néoplasie dans 22,19% (n = 172) et enfin de maladie respiratoire dans 7,87% (n = 61).

**Tableau 6.** Analyse descriptive des variables quantitatives à T0 des 775 patients inclus dans l'étude des facteurs associés à l'arrivée au stade de l'IRT. 32 patients exclus car présentant à l'inclusion un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui est l'événement étudié.

	VM	Moyenne	e-t	Min	Max	Médiane	Q1	Q3
Âge (en années)	0	77.14	5.3	70.0	95.00	76.00	74.00	79.00
Poids (en kg)	97	74.64	15.	34.0	129.00	74.00	68.00	80.00
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	283	27.37	4.8	14.5	48.00	27.00	25.20	28.70
Niveau de TAS (en mmHg)	105	145.66	22.	90.0	240.00	142.00	134.00	150.00
Niveau de TAD (en mmHg)	105	77.63	11.	49.0	128.00	80.00	70.00	80.00
Créatininémie (en µmol/L)	0	173.43	58.	86.7	527.00	159.30	139.67	186.70
DFG estimé (MDRD, ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	0	35.57	11.	9.6	59.90	34.80	29.30	40.90
Protéinurie (en gr/24h)	104	0.73	1.4	0.0	17.77	0.24	0.13	0.49
Hémoglobinémié (en g/dl)	14	12.45	1.7	7.5	19.60	12.30	11.60	13.20
Albuminémié (en g/l)	355	39.38	5.6	11.1	65.20	39.70	38.00	42.00

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; e-t : écart-type ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; min : minimum ; max : maximum ; Q1 : 1<sup>er</sup> quartile ; Q3 3<sup>ème</sup> quartile ; TAD : Tension Artérielle Diastolique ; TAS : Tension Artérielle Systolique ; VM : Valeurs Manquantes.

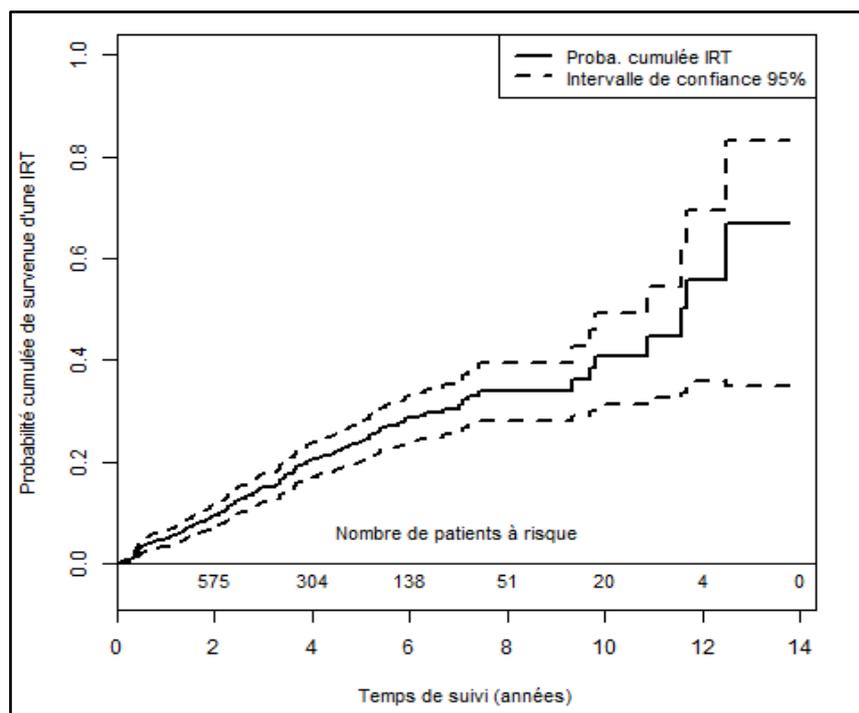
**Tableau 7.** Analyse descriptive des variables qualitatives à T0 des 775 patients inclus dans l'étude des facteurs associés à l'arrivée au stade de l'IRT. 32 patients exclus car présentant à l'inclusion un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui est l'événement étudié.

	Valeurs manquantes	n	%
<b>Hommes</b>	0	484	62.45
<b>Femmes</b>	0	291	37.55
<b>Type de Néphropathies à T0</b>			
Néphropathies vasculaires	0	358	46.19
Glomérulopathies diabétiques	0	237	30.58
Autres glomérulopathies chroniques	0	61	7.87
Néphropathies tubulo-interstitielles	0	119	15.35
<b>Présence d'une HTA</b>	0	677	87.35
<b>Absence d'HTA</b>	0	98	12.65
<b>Présence d'un diabète</b>	0	254	32.77
<b>Absence de diabète</b>	0	521	67.23
<b>Présence d'Athérosclérose périphérique</b>	0	412	53.16
<b>Absence d'athérosclérose périphérique</b>	0	363	46.84
Antécédent d'AVC	0	92	11.87
Absence d'antécédent d'AVC	0	683	88.13
Antécédent d'AOMI	0	233	30.06
Absence d'antécédent d'AOMI	0	542	69.94
Antécédent d'anévrisme/dissection aortique	0	39	5.03
Absence d'antécédent d'anévrisme/dissection aortique	0	736	94.97
Antécédent de coronaropathie/cardiopathie ischémique	0	248	32.00
Absence d'antécédent de coronaropathie / cardiopathie ischémique	0	527	68.00
<b>Antécédent de Troubles du rythme cardiaque</b>	0	235	30.32
<b>Absence d'antécédent de troubles du rythme cardiaque</b>	0	540	69.68
<b>Antécédent d'insuffisance cardiaque</b>	0	124	16.00
<b>Absence d'antécédent d'insuffisance cardiaque</b>	0	651	84.00
<b>Antécédent de néoplasies</b>	0	172	22.19
<b>Absence d'antécédent de néoplasies</b>	0	603	77.81
<b>Antécédent de maladies respiratoires chroniques</b>	0	61	7.87
<b>Absence d'antécédent de maladies respiratoires chroniques</b>	0	714	92.13
<b>0 comorbidité cardiovasculaire</b>	0	244	31.48
<b>1 comorbidité cardiovasculaire</b>	0	248	32.00
<b>2 comorbidités cardiovasculaires ou plus</b>	0	283	36.52
<b>Moins de 3 comorbidités</b>	0	363	46.84
<b>3 ou 4 comorbidités</b>	0	325	41.94
<b>5 comorbidités ou plus</b>	0	87	11.23

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres inférieurs ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; HTA : Hypertension artérielle ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; n : nombre ; % : pourcentage.

b) *Représentation graphique de la probabilité cumulée de survenue d'une IRT (avec censure des décès)*

La figure 11 représente la distribution du délai de survenue de l'événement étudié, à savoir l'IRT, décrite par la probabilité cumulée de survenue d'une IRT (avec censure des décès) au cours du suivi. Cette probabilité est de 0,25 et 0,40 à, respectivement, 5 et 10 ans de suivi.



**Figure 11.** Probabilité cumulée de survenue d'une insuffisance rénale terminale parmi les 775 patients inclus (avec censure des décès).

c) *Modèle de Cox univarié*

Le tableau 8 représente les résultats de l'analyse univariée.

**Tableau 8.** Résultat du modèle de Cox univarié concernant l'étude des variables associées à l'arrivée au stade de l'IRT (n = 775). 32 patients exclus car présentant à l'inclusion un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui est l'événement étudié. Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valeur</b>
<b>Âge (≥ 80 ans vs. &lt; 80 ans)</b>	1.22	[0.87 - 1.72]	0.2484
<b>Sexe du receveur (Hommes vs. Femmes)</b>	1.01	[0.73 - 1.40]	0.9445
<b>Niveau de TAS (≥ 140 mmHg vs. &lt; 140 mmHg)</b>	1.25	[0.87 - 1.80]	0.2330
<b>Niveau de TAD (≥ 90 mmHg vs. &lt; 90 mmHg)</b>	1.34	[0.91 - 1.97]	0.1344
<b>Poids (réf: &lt; 65 kg)</b>			0.7501
65 ≤ Poids < 80	1.18	[0.76 - 1.83]	
Poids ≥ 80	1.09	[0.69 - 1.71]	
<b>IMC (réf: &lt; 25 kg/m2)</b>			0.4401
25 ≤ IMC < 30	0.83	[0.52 - 1.32]	
IMC ≥ 30	1.13	[0.69 - 1.85]	
<b>Type de Néphropathies à T0 (réf: vasculaires)</b>			0.1177
Glomérulopathies diabétique	1.47	[1.02 - 2.11]	
Autres Glomérulopathies chroniques	1.62	[0.95 - 2.78]	
Néphropathies tubulo-interstitielles	1.10	[0.68 - 1.76]	
<b>Créatininémie (en µmol/L)</b>	1.01	[1.01 - 1.02]	< 0.0001
<b>DFG estimé (MDRD &lt; 30 ml/min vs. ≥ 30 ml/min/1,73m2)</b>	7.70	[5.37 - 11.05]	< 0.0001
<b>Protéinurie (≥ 0.5 gr/24h vs. &lt; 0.5 gr/24h)</b>	4.78	[3.33 - 6.86]	< 0.0001
<b>Hémoglobininémie (en g/dl)</b>	0.71	[0.64 - 0.79]	< 0.0001
<b>Nombre total de comorbidités (réf: moins de 3)</b>			0.0869
3 ou 4	0.98	[0.69 - 1.38]	
5 et plus	1.62	[1.04 - 2.53]	
<b>Nombre de comorbidités cardiovasculaires (réf: 0)</b>			0.2726
Une seule	0.74	[0.50 - 1.11]	
2 et plus	0.97	[0.68 - 1.40]	
<b>HTA</b>	1.31	[0.74 - 2.31]	0.3556
<b>Diabète</b>	1.38	[1.00 - 1.90]	0.0486
<b>Athérosclérose périphérique</b>	0.97	0.71 - 1.33]	0.8526
Accident vasculaire cérébral	1.28	[0.82 - 2.00]	0.2675
AOMI	1.12	[0.81 - 1.56]	0.4967
Anévrisme/dissection aortique	0.88	[0.41 - 1.89]	0.7507
Coronaropathie/ Cardiopathie ischémique	0.99	[0.71 - 1.38]	0.9428
<b>Troubles du rythme cardiaque</b>	0.61	[0.42 - 0.90]	0.0119
<b>Insuffisance cardiaque</b>	1.48	[0.98 - 2.23]	0.0616
<b>Néoplasies</b>	1.40	[0.99 - 1.97]	0.0589
<b>Maladies Respiratoires Chroniques</b>	1.91	[1.17 - 3.12]	0.0102

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRT : Insuffisance rénale Terminale ; réf : référence ; RR : Risque Relatif ; TAD : Tension Artérielle Diastolique ; TAS : Tension Artérielle systolique ; vs. : versus.

Onze variables explicatives sont associées, à un degré de significativité de 20% (p-valeur inférieure à 0,20), au délai de survenue de l'IRT :

- le type de néphropathie initiale ( $p = 0,1177$ ) ;
- le nombre total de comorbidités à T0 ( $p = 0,0869$ ) ;
- la présence d'un diabète ( $RR = 1,38$  ;  $p = 0,0486$ ) ;
- l'existence d'une insuffisance cardiaque ( $RR = 1,48$  ;  $p = 0,0616$ ) ;
- l'absence de troubles du rythme cardiaque ( $RR = 1,64$  ;  $p = 0,0119$ ) ;
- les antécédents de néoplasies ( $RR = 1,40$  ;  $p = 0,0589$ ) ;
- les antécédents de maladies respiratoires chroniques ( $RR = 1,91$  ;  $p = 0,0102$ ) ;
- le niveau de TAD supérieur ou égal versus inférieur à 90 mmHg à T0 ( $RR = 1,34$  ;  $p = 0,1344$ ) ;
- le niveau de DFG estimé par la formule MDRD inférieur ou supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à T0 ( $RR = 7,70$  ;  $p < 0,0001$ ) ;
- le niveau de protéinurie supérieur ou égal versus inférieur à 0,5 gr/24h à T0 ( $RR = 4,78$  ;  $p < 0,0001$ ) ;
- le taux d'hémoglobémie en g/dl ( $RR = 0,71$  ;  $p < 0,0001$ ).

#### *d) Modèle de Cox multivarié*

Les résultats du modèle de Cox multivarié sont présentés dans le tableau 9. Ce modèle multivarié a été déterminé sur seulement 586 patients des 775 patients initiaux, après exclusion de 189 patients pour lesquels il existait des données manquantes sur les variables retenues après l'analyse univariée et sur les variables que nous avons souhaitées forcer.

**Tableau 9.** Résultat du modèle de Cox multivarié, avec censure des décès, concernant l'étude des variables associées à l'arrivée au stade de l'IRT (n = 586). 189 patients exclus du fait de données manquantes et 32 autres patients exclus car présentant à l'inclusion un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui est l'événement étudié. Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	RR	IC 95%	p-valeur
<b>Hémoglobinémie (en g/dl)</b>	0.78	[0.69-0.87]	< 0.0001
<b>DFG estimé (MDRD &lt; 30 ml/min vs. ≥ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	7.35	[4.58-11.79]	< 0.0001
<b>Protéinurie (≥ 0.5 gr/24h vs. &lt; 0.5 gr/24h)</b>	5.05	[3.30-7.73]	< 0.0001
<b>Nombre de comorbidités (3 ou plus vs. moins de 3)</b>	1.87	[1.19-2.94]	0.0068
<b>Troubles du rythme cardiaque</b>	0.49	[0.29-0.83]	0.0084
<b>Niveau de TAD (≥ 90 mmHg vs. &lt; 90 mmHg)</b>	1.63	[1.01-2.62]	0.0441
<b>Niveau de TAS (≥ 140 mmHg vs. &lt; 140 mmHg)</b>	0.73	[0.47-1.14]	0.1638
<b>Diabète</b>	1.40	[0.92-2.13]	0.1151

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; RR : Risque Relatif ; TAD : Tension Artérielle Diastolique ; TAS : tension Artérielle Systolique ; vs. : versus.

Ce modèle multivarié final a permis de distinguer 6 facteurs de risque de survenue d'une IRT au sein de notre cohorte ; à savoir :

- le niveau de MDRD à T0 inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RR = 7,35 ; p < 0,0001) ;
- le niveau de protéinurie à T0 supérieur ou égal à 0,5 gr/24h (RR = 5,05 ; p < 0,0001) ;
- le taux d'hémoglobinémie à T0 (RR = 0,78 ; p < 0,0001) ;
- le nombre total de comorbidités à T0 supérieur ou égal à 3 (RR = 1,87 ; p = 0,0068) ;
- le niveau de TAD à T0 supérieur ou égal à 90 mmHg (RR = 1,63 ; p = 0,0441) ;
- l'absence d'antécédent de troubles du rythme cardiaque à T0 (RR = 2,04 ; p = 0,0084).

Deux variables non significatives, à savoir la présence d'un diabète et le niveau de TAS à T0, sont également présentes dans le modèle car forcées dans l'analyse. Ces 2 variables forcées permettent d'obtenir des résultats ajustés sur ces facteurs connus pour être associés au risque de survenue de l'IRT, même si non significatifs dans cette étude.

Les résultats du modèle final peuvent être interprétés de la manière suivante :

- dans le cas de 2 groupes dont toutes les variables explicatives sont constantes en dehors du niveau de MDRD à T0, le groupe de patients ayant un niveau de MDRD à T0 inférieur à 30

ml/min/1,73m<sup>2</sup> a 7,35 fois plus de risque de faire une IRT comparé au groupe de patients ayant un niveau de MDRD à T0 supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

- de la même manière, un niveau de protéinurie à T0 supérieur ou égal à 0,5 gr/24h augmente le risque d'IRT de 5,05.

- si l'on compare 2 groupes de patients identiques sur les variables explicatives composant le modèle final, mais dont l'un ayant un taux d'hémoglobinémie de 1 g/dl inférieur à l'autre groupe, le risque de survenue d'une IRT est multiplié par 1,28.

- un nombre total de comorbidités associées à la MRC à T0 supérieur ou égal à 3 multiplie par 1,87 le risque d'IRT.

- un niveau de TAD à T0 supérieur ou égal à 90 mmHg multiplie par 1,63 le risque de survenue d'une IRT, ajusté sur les autres variables.

- enfin, la présence de troubles du rythme cardiaque semble diminuer le risque d'IRT (RR = 0,49) ajusté sur les autres variables.

***B) Objectifs secondaires : étude des modalités de prise en charge de l'IRT et recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)***

1. Modalités de prise en charge de l'IRT

La figure 12 représente le devenir des 196 patients de la cohorte arrivés au stade de l'IRT en terme de type de prise en charge de l'IRT.

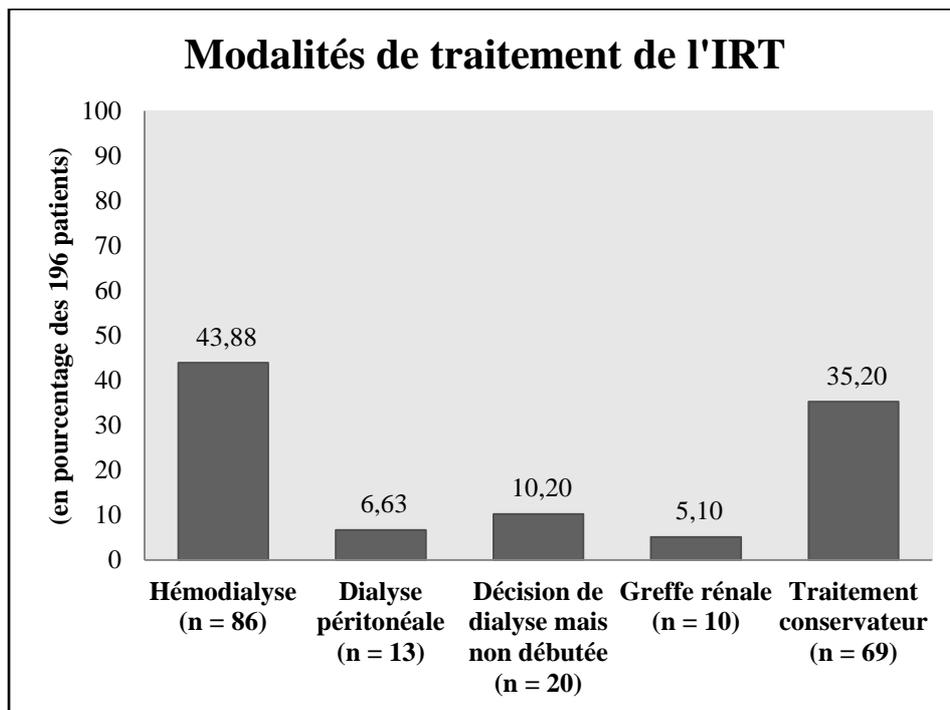
Parmi ces 196 patients, 107 patients (54,59%) ont bénéficié de la mise en place d'un traitement de suppléance rénale au cours du suivi. La part de chaque technique était la suivante : l'hémodialyse chez 86 patients (43,88%), la dialyse péritonéale chez 13 patients (6,63%) et la greffe rénale chez 10 patients (5,10%), dont 2 patients après initiation de l'hémodialyse.

Le niveau moyen de DFG estimé par la formule MDRD à l'initiation du traitement de suppléance était de  $10,75 \pm 3,26$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [3 – 18,30].

Vingt patients (10,20%) ont par ailleurs bénéficié d'une consultation pré-greffe en vue d'une inscription sur la liste d'attente de transplantation rénale.

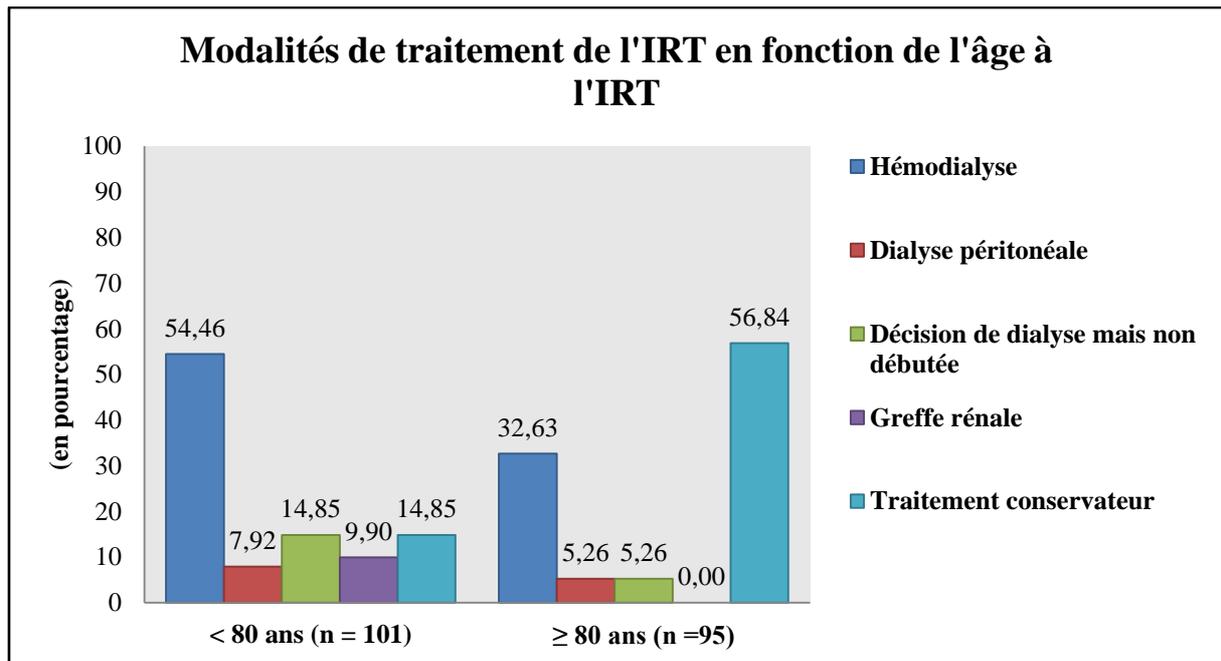
Pour 20 autres patients (10,20%), la mise en place d'un traitement par dialyse a été décidée mais non encore débutée au cours de la période de l'étude soit du fait du décès du patient avant son initiation, soit du fait de symptômes urémiques encore non importants.

Pour finir, un traitement conservateur a été décidé chez 69 patients (35,20%).



**Figure 12.** Modalités de traitement de l'IRT chez les 196 patients de la cohorte arrivés au stade de l'IRT.

La figure 13 représente les modalités de traitement de l'IRT en fonction de l'âge d'arrivée à ce stade. On remarque que le traitement conservateur est majoritairement proposé aux patients âgés de 80 ans et plus au moment de la survenue de l'IRT et qu'aucun de ces patients n'a pu bénéficier d'une greffe rénale. Inversement, la prévalence de la prise en charge par traitements de suppléance rénale, que ce soit par hémodialyse ou par greffe rénale, est plus fréquente lorsque les patients atteignent le stade de l'IRT avant l'âge de 80 ans.



**Figure 13.** Modalités de traitement de l'IRT des 196 patients arrivés au stade de l'IRT en fonction de l'âge à l'IRT inférieur ou supérieur ou égal à 80 ans.

## 2. Caractéristiques du sous-groupe de patients en traitement conservateur

Pour 69 patients représentant 8,55% de l'ensemble des patients de la cohorte, la mise en place d'un traitement conservateur, comme précédemment défini, a été décidé au cours du suivi après l'arrivée au stade de l'IRT. L'ensemble des caractéristiques de ce sous-groupe de patients a été résumé dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Caractéristiques générales et néphrologiques à la date d'entrée dans l'étude (T0) et devenir des 69 patients de la cohorte en traitement conservateur et des 21 patients de la cohorte ayant bénéficié d'une consultation pré-greffe.

	Sujets en traitement conservateur (n = 69)		Sujets ayant bénéficié d'une consultation pré-greffe (n = 21)	
	VM	n (%) ou moyenne ± écart-type	VM	n (%) ou moyenne ± écart-type
<b>Âge à la 1<sup>ère</sup> cs néphr. (en années)</b>	0	79,19 ± 6,59	0	67,86 ± 5,79
<b>Âge à T0 (en années)</b>	0	80,29 ± 6,11	0	71,95 ± 1,72
<b>Sexe F/M</b>	0	34/35	0	4/17
<b>Type de néphropathies</b>				
Néphropathies vasculaires	0	29 (42,03%)	0	9 (42,86%)
Glomérulopathies diabétiques	0	25 (36,23%)	0	3 (14,29%)
Autres glomérulopathies chroniques	0	5 (7,25%)	0	4 (19,05%)
Néphropathies tubulo-interstitielles	0	10 (14,49%)	0	5 (23,81%)
<b>MDRD à la 1<sup>ère</sup> cs (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	0	35,48 ± 14,48	0	28,88 ± 12,02
<b>MDRD à T0 (en ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	0	25,18 ± 11,28	0	22,51 ± 9,84
<b>Protéinurie à T0 (en gr/24h)</b>	23	1,10 ± 1,32	1	1,59 ± 1,42
<b>Nb de comorbidités à T0</b>	0	3,25 ± 1,74	0	1,95 ± 1,16
<b>Nb de comorbidités CV à T0</b>	0	1,30 ± 1,28	0	0,67 ± 0,92
Hypertension artérielle	0	65 (94,20%)	0	21 (100%)
Diabète	0	27 (39,13%)	0	3 (14,29%)
Coronaropathie	0	24 (34,78%)	0	6 (28,57%)
AOMI	0	20 (28,99%)	0	5 (23,81%)
AVC/AIT	0	9 (13,04%)	0	1 (4,76%)
Insuffisance cardiaque	0	14 (20,29%)	0	1 (4,76%)
Troubles du rythme cardiaque	0	21 (30,43%)	0	1 (4,76%)
Néoplasies	0	30 (43,48%)	0	2 (9,52%)
Maladies respiratoires chroniques	0	12 (17,39%)	0	1 (4,76%)
<b>Devenir</b>				
IRT	0	69 (100%)	0	20 (95,24%)
Décès	0	51 (73,91%)	0	4 (19,05%)
<b>Type de traitement de l'IRT</b>				
Hémodialyse	0	0 (0%)	0	7 (33,33%)
Dialyse péritonéale	0	0 (0%)	0	1 (4,76%)
Dialyse décidée non débutée	0	0 (0%)	0	3 (14,29%)
Greffe rénale	0	0 (0%)	0	10 (47,62%)
Traitement conservateur	0	69 (100%)	0	0 (0%)

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; AVC/AIT : Accident Vasculaire Cérébral/Accident Ischémique Transitoire ; Cs. : consultation ; CV : Cardio-Vasculaires ; F : Féminin ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; M : Masculin ; n : nombre ; néphr. : néphrologique.

a) *Caractéristiques générales et néphrologiques à T0* (en tenant compte des données manquantes)

La durée de leur suivi spécialisé entre la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique et la date de l'arrivée au stade de l'IRT, était en moyenne de  $51,77 \pm 44,46$  mois [0 - 178].

La durée moyenne de leur suivi à partir de la 1<sup>ère</sup> consultation et de T0 était respectivement de  $67,78 \pm 46,22$  mois [4 - 218] et de  $54,43 \pm 40,94$  ans [4 - 180].

L'âge moyen à la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique était de  $79,19 \pm 6,59$  ans [62 - 93]. L'âge moyen à T0 était de  $80,29 \pm 6,11$  ans [70 - 93]. L'âge moyen à l'arrivée au stade de l'IRT a été estimé à  $83,00 \pm 5,82$  ans [70 - 92], avec une majorité de patients (n = 54) ayant un âge supérieur ou égal à 80 ans (soit 78,26%) et seulement 15 patients avec un âge à l'IRT inférieur à 80 ans (soit 21,74%) et avec une proportion des 85 ans et plus très élevée estimée à 44,93%.

Par contre, la répartition entre les sexes féminin et masculin était globalement identique, soit respectivement de 49,28% (n = 34) et 50,72% (n = 35).

Concernant l'étiologie de la néphropathie initiale, les glomérulopathies diabétiques et les néphropathies vasculaires représentaient là-encore les 2 principales causes, estimées respectivement à 36,23% (n = 25), plus élevée que dans la population générale, et à 42,03% (n = 29). La proportion des autres glomérulopathies chroniques était de 7,25% (n = 5) et des néphropathies tubulo-interstitielles de 14,49% (n = 10).

Le nombre total moyen de comorbidités associés à la MRC à T0 était de  $3,25 \pm 1,74$  [1 - 8], dont 27 patients présentaient moins de 3 comorbidités associées (39,13%) et 42 patients 3 ou plus de 3 comorbidités associées (60,87%). Le nombre total moyen de comorbidités cardiovasculaires associés à la MRC à T0 était de  $1,30 \pm 1,28$  [0 - 5], dont 22 patients n'en présentaient aucune (31,88%), 23 patients une comorbidité associée (33,34%) et 24 patients 2 ou plus de 2 comorbidités cardiovasculaires associées (34,78%).

La prévalence de chaque comorbidité cardiovasculaire à T0 était, par ordre de fréquence décroissante, 34,78% pour la cardiopathie ischémique, 30,43% pour les troubles du rythme cardiaque, de 28,99% pour l'AOMI, 20,43% pour l'insuffisance cardiaque, 13,04% pour les AVC, et 2,89% pour les anévrismes/dissections aortiques.

Une HTA était présente chez 94,20% des patients (n = 65), avec un niveau moyen de TAS de  $153,20 \pm 25,88$  mmHg [103 - 222] dont 53,62% supérieur à 140 mmHg et de TAD de  $77,21 \pm 11,98$  mmHg [55 - 104] dont 8,70% supérieur à 90 mmHg (n = 57); un diabète était présent

chez 39,13% des patients (n = 27) dont la prévalence était plus élevée que dans la population générale mais aussi que dans la sous-population de patients arrivés au stade de l'IRT, ce qui est également le cas des antécédents de néoplasie dont la prévalence était nettement supérieure de 43,48% (n = 30). 17,39% des patients présentaient à T0 une maladie respiratoire chronique.

Concernant le niveau de fonction rénale, à la première consultation, le DFG estimé moyen était nettement inférieur à celui de la population générale, de  $25,18 \pm 11,28$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [5,1 – 48,5], avec une proportion de patients adressés à moins de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> très élevée de 66,67% et à moins de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> également de 24,64%. Le niveau de DFG estimé moyen était également inférieur à celui de la population générale à T0 de  $24,63 \pm 11,41$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [9,6 – 59,7], avec une protéinurie moyenne de  $1,10 \pm 1,32$  gr/24h [0 – 4,7] (n =46), dont seulement 39,13% des patients avec un seuil supérieur ou égal à 0,5 gr/24h.

Le poids moyen à T0 était de  $71,51 \pm 11,29$  kg [51 - 98] (n =56), avec un IMC moyen de  $26,52 \pm 4,19$  kg/m<sup>2</sup> [19,7 - 37] (n = 34). L'albuminémie moyenne était de  $36,68 \pm 6,31$  g/l [24,2 – 49,2] n = 33), avec une proportion plus importante de patients avec un taux compris entre 30 et 35 g/l (n = 5, 15, 15%) et inférieur à 30 g/l (n = 6, 8,70%). Le niveau moyen d'hémoglobininémie était de  $11,81 \pm 1,75$  g/dl [7,2 – 19,6] (n = 69), dont 40 patients avec un taux inférieur à 12 g/dl (57,97%).

Parmi ces 69 patients, 51 patients (73,91%) sont décédés après la décision de traitement conservateur dans un délai de  $8,28 \pm 8,95$  mois [0 - 33].

#### *b) Contexte et raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur*

Le choix de traitement conservateur a été décidé schématiquement au cours de 2 contextes distincts, à savoir soit au cours d'une consultation de suivi néphrologique, sans urgence, de façon programmée pour 79,71% des 69 patients (n = 55) ; alors que le choix a été fait au cours d'une hospitalisation pour 20,29% d'entre-eux (n = 14). Ce dernier contexte faisait la distinction également entre un choix en hospitalisation sans urgence pour 8 patients (57,86% des 14 patients) et une décision nécessaire en urgence du fait d'une insuffisance rénale chronique devenue terminale au cours d'un épisode aigu surajouté chez 6 patients

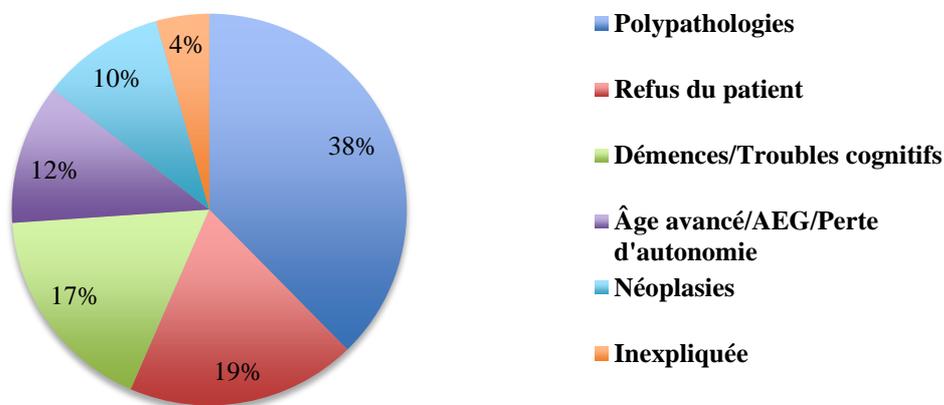
(42,86%) pour lesquels la question du traitement de suppléance rénale n'avait pas encore été évoquée ni discutée en consultation.

Cette décision était dans la majorité des cas (n = 62 ; 89,86%) prise isolément par le néphrologue après discussion avec le patient voire son entourage. Pour les 7 patients restants (10,14%), le choix avait été renforcé et confirmé par un avis auprès des gériatres concernant l'absence de pertinence et de bénéfices attendus à débiter un traitement de suppléance rénale. Parmi ces 7 patients, 6 patients présentaient des troubles cognitifs et le dernier des troubles bipolaires avec perte d'autonomie et de nombreuses autres comorbidités dont cardiovasculaires.

Concernant les raisons invoquées par le néphrologue pour le choix de traitement conservateur de l'IRT, celles-ci étaient réparties comme suit par ordre de fréquence décroissante (figure 14) :

- Patients considérés comme poly-pathologiques (n = 26, 37,68%) ;
- Refus catégorique des patients de mise en place d'un traitement de suppléance rénale alors que proposé par le néphrologue (n 13 ; 18,84%) ;
- Existence de troubles cognitifs à type de démence, quels qu'en soit l'étiologie (n = 12 ; 17,39%) ;
- Âge avancé avec altération de l'état général et perte d'autonomie (n = 8, 11,59%)
- Antécédent de néoplasie, en échappement thérapeutique ou métastatique, récusée pour les traitements chirurgicaux et/ou radio-chimio-thérapeutiques (n = 7 ; 10,14%) ;
- Aucune raison invoquée évidente (n = 3 ; 4,35%).

### Raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur



**Figure 14.** Raisons invoquées pour la décision de traitement conservateur chez 69 patients arrivés au stade de l'IRT.

#### 3. Caractéristiques des patients pour lesquels une greffe rénale a été envisagée et/ou réalisée

Seulement 21 patients, soit 2,60% de l'ensemble des 807 patients de la cohorte et 10,72% des 196 patients arrivés au stade de l'IRT, ont bénéficié au cours de leur suivi d'une consultation pré-greffe en vue d'une inscription sur liste d'attente de transplantation rénale auprès de l'Agence de Biomédecine.

L'ensemble des caractéristiques de ce groupe de patients a été résumé dans le tableau 10.

##### a) *Caractéristiques générales et néphrologiques à T0 (en tenant compte des données manquantes)*

Leur âge moyen à la 1<sup>ère</sup> consultation était de  $67,86 \pm 5,79$  ans [52 – 74], dont 10 patients (47,62%) ont été adressés avant l'âge de 70 ans et 11 patients entre 70 et 74,9 ans (52,38%). Leur âge moyen à T0 était également dans la fourchette basse des données de l'ensemble de la cohorte, de  $71,95 \pm 1,72$  ans [70 - 75], avec aucun patient âgé de 80 ans et plus. Il s'agissait en majorité d'hommes dans 80,95% des cas ( $n = 17$ ).

Concernant l'étiologie de la néphropathie initiale, les néphropathies vasculaires et les néphropathies tubulo-interstitielles représentaient les 2 principales causes, estimées respectivement à 42,86% ( $n = 9$ ) et à 23,81% ( $n = 5$ ) plus élevée que dans la population

générale. La proportion des autres glomérulopathies chroniques était de 19,05% (n = 4) et des glomérulopathies diabétiques de 14,29% (n = 3), la moins importante.

Le nombre total moyen de comorbidités associés à la MRC à T0 était faible de  $1,95 \pm 1,16$  [1 - 4], avec une majorité de patients (n = 16) avec moins de 3 comorbidités associées (76,19%). Le nombre total moyen de comorbidités cardiovasculaires associés à la MRC à T0 était de  $0,67 \pm 0,92$  [0 - 3], dont plus de la moitié des patients n'en présentait aucune (n = 12 ; 57,14%) et seulement 4 patients (19,05%) deux ou plus de deux.

La prévalence de chaque comorbidité cardiovasculaire à T0 était également plus faible avec, par ordre de fréquence décroissante : 28,57% pour la cardiopathie ischémique (n = 6), 23,81% pour l'AOMI (n = 5) et 4,76% (n = 1) pour les troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque, les AVC, et aucun n'avait d'antécédent d'anévrismes/dissections aortiques.

Une HTA était présente chez les 21 patients avec un niveau moyen de TAS de  $136,50 \pm 17,86$  mmHg [110 - 177] dont 42,11% supérieur à 140 mmHg et de TAD de  $74,84 \pm 6,53$  mmHg [55 - 104] avec aucun patient avec un niveau supérieur à 90 mmHg (n = 19); un diabète était présent chez 14,29% des patients seulement (n = 3) et un antécédent de néoplasie n'existait que chez 2 patients (9,52%). Seulement un patient (4,76%) présentait à T0 une maladie respiratoire chronique.

Concernant le niveau de fonction rénale, à la première consultation, le DFG estimé moyen était de  $28,88 \pm 12,02$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [12,6 – 51,8], avec une proportion de patients adressés à moins de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de 66,67% (n = 14) et à moins de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> beaucoup plus faible de 4,76% (n = 1). Le niveau de DFG estimé moyen était à T0 de  $22,51 \pm 9,84$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [8,8 – 45,4], avec une protéinurie moyenne de  $1,59 \pm 1,42$  gr/24h [0,1 – 4,53] (n = 20), avec 85% des patients (n = 17) avec un seuil supérieur ou égal à 0,5 gr/24h.

Le poids moyen à T0 était de  $74,43 \pm 11,60$  kg [55 - 98] (n = 20), avec un IMC moyen de  $26,18 \pm 3,39$  kg/m<sup>2</sup> [19,5 – 34,3] (n = 19). L'albuminémie moyenne était de  $39,18 \pm 5,41$  g/l [24,6 – 45,1] (n = 13), avec aucun patient avec un taux compris entre 30 et 35 g/l et seulement 1 patient (7,69%) avec un taux inférieur à 30 g/l. Le niveau moyen d'hémoglobinémie était de  $12,13 \pm 1,14$  g/dl [9,9 – 13,6] (n = 21), dont seulement 8 patients avec un taux inférieur à 12 g/dl (38,10%).

*b) Contexte de la consultation pré-greffe et devenir au cours du suivi*

La durée moyenne du suivi spécialisé de ce sous-groupe de patients, entre la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique et la date de l'arrivée au stade de l'IRT, était de  $60,90 \pm 43,05$  mois [0 - 188].

La durée moyenne de leur suivi à partir de la 1<sup>ère</sup> consultation et de T0 était respectivement de  $105,7 \pm 61,96$  mois [31 - 219] et de  $60,00 \pm 27,54$  ans [24 - 120].

L'âge moyen à l'arrivée au stade de l'IRT a été estimé à  $73,35 \pm 3,25$  ans [70 - 79], avec l'ensemble des patients ayant un âge inférieur à 80 ans.

L'âge moyen des 21 patients à la première consultation pré-greffe était de  $74,14 \pm 2,79$  ans [70 - 79].

Dix-huit patients (85,72%) ont été adressés à cette consultation préemptivement, c'est-à-dire avant la mise en place de la dialyse. Le niveau moyen de MDRD de ces 18 patients à la consultation pré-greffe était de  $16,94 \pm 5,43$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [8 - 26,5]. Les 3 autres patients avaient déjà commencé l'hémodialyse.

Pendant la durée de l'étude, parmi les 21 patients, 19 patients ont finalement été inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale auprès de l'Agence de Biomédecine, parmi lesquels 10 patients (47,62%) ont pu bénéficier d'une greffe rénale au cours de leur suivi, de façon préemptive pour 8 patients, c'est-à-dire avant la mise en dialyse. Les 2 patients non inscrits sur liste d'attente avaient été finalement récusés du fait de pathologies cardiaques sévères et étaient respectivement âgés de 76 et 81 ans à la première consultation pré-greffe, et dont un seul était déjà hémodialysé.

La durée moyenne d'attente sur liste de greffe a été de  $10,40 \pm 8,54$  mois [1 - 28] pour les 10 patients greffés. Elle est actuellement de  $17,63 \pm 16,20$  mois [0 - 44] pour les 8 patients encore vivants et non encore greffés à la date du dernier suivi de l'étude et a été de 23 mois pour le seul patient décédé, inscrit sur liste d'attente et déjà hémodialysé.

Parmi les 10 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale, il s'agissait dans tous les cas de greffes à partir de donneurs cadavériques à cœur battant, dont l'âge moyen au décès était de  $72,60 \pm 9,47$  ans [49 - 82] et dont la dernière créatininémie moyenne au moment du

prélèvement du greffon était de  $84,10 \pm 40,54 \mu\text{mol/l}$  [48 – 171]. L'étiologie des décès était dans tous les cas un contexte d'accident vasculaire cérébral. En dehors d'un donneur âgé de 49 ans, tous les autres donneurs appartenaient au pool de donneurs dits « à critères élargis » ou « marginaux », c'est-à-dire tous les donneurs âgés de 60 ans et plus et ceux âgés de 50 à 59 ans avec au moins 2 facteurs de risque associés connus de diminution de la survie des greffons : un décès de cause cérébro-vasculaire, un antécédent d'hypertension artérielle, une créatininémie supérieure à  $150 \mu\text{mol/l}$  lors du prélèvement (68).

Au dernier suivi, aucun traitement de suppléance rénale n'a encore été mis en place pour 4 patients, parmi lesquels 3 patients sont arrivés au stade de l'IRT après la consultation pré-greffe, non greffés et en attente de mise en dialyse, dont 2 patients ont atteint un niveau de MDRD  $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  et un patient un niveau de MDRD  $< 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ; et 1 patient n'est pas encore arrivé au stade de l'IRT. Par contre, pour 6 patients, la dialyse a dû être débutée après la consultation pré-greffe et avant la possibilité de greffe rénale, dont 5 patients par hémodialyse et 1 patient par dialyse péritonéale ; s'ajoutant aux 3 autres patients déjà en hémodialyse au cours de la consultation pré-greffe.

Parmi les 21 patients, 4 patients (19,05%) sont décédés au cours du suivi. L'âge moyen au décès était de  $76,25 \pm 3,30$  ans [74 - 81], dont 3 patients avant 80 ans. Tous les décès sont survenus alors que le stade de l'IRT était atteint, dans le cadre d'une greffe rénale chez un patient et dans le cadre d'un traitement par dialyse avant greffe rénale chez 2 patients. Le dernier patient est décédé avant toute mise en dialyse ou greffe rénale dans un contexte de chirurgie cardiaque en urgence pour insuffisance mitrale massive avec doute sur une endocardite.

#### 4. Recherche de facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)

##### *a) Description des données*

Cent soixante seize patients des 807 patients initiaux de la cohorte et arrivés au stade de l'IRT ont été inclus dans cette analyse et parmi lesquels 69 patients ont été considérés en traitement conservateur et 107 patients en traitement de suppléance rénale dont 86 en hémodialyse (dont 2 greffés également par la suite), 13 en dialyse péritonéale et 10 greffés rénaux.

Vingt patients, pourtant arrivés au stade de l'IRT, ont été exclus de cette étude, la décision d'épuration extra-rénale ayant été prise mais le traitement non encore débuté. Même si ces patients auraient pu être classés dans le groupe en traitement de suppléance rénale car dans cette analyse uniquement la décision concernant le choix du traitement de l'IRT était prise en compte, nous avons décidé de les exclure pour travailler sur le même échantillon de patients que celui qui sera utilisé pour répondre à l'objectif qui est d'étudier la survie des patients selon le type de traitement de l'IRT.

Les tableaux 11, 12 et 13 présentent la description détaillée des différentes variables disponibles et étudiées dans cette analyse, avec le nombre de données manquantes pour chacune, pour l'ensemble des 176 patients mais également en comparant les données entre le groupe de patients en traitement conservateur ( $n = 69$ ) et celui en traitement de suppléance rénale ( $n = 107$ ).

**Tableau 11.** Analyse descriptive des variables quantitatives parmi les 176 patients arrivés au stade de l'IRT et inclus dans l'étude des facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT et pour chaque sous-groupe de patients en fonction du type de traitement de l'IRT choisi (suppléance rénale n = 107 ; traitement conservateur n = 69).

Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	Population globale (n = 176)			Traitement de suppléance rénale (n = 107)		Traitement conservateur (n = 69)		p-valeur
	VM	Moyenne	e-t	Moyenne	e-t	Moyenne	e-t	
<b>Âge à la date de T0 (en années)</b>	0	77.45	5.63	75.61	4.40	80.32	6.14	< 0.0001
<b>Âge à la date du choix du traitement de l'IRT (en années)</b>	0	80.62	5.79	78.44	4.66	84.00	5.79	< 0.0001
<b>Durée de suivi entre 1<sup>ère</sup> cs néphr. et IRT (en mois)</b>	0	45.91	40.73	41.98	38.01	52.01	44.22	0.1232
<b>Durée de suivi entre T0 et IRT (en mois)</b>	0	31.49	30.67	26.78	21.92	38.79	39.78	0.0240
<b>Poids (en kg)</b>	23	74.23	13.74	75.80	14.80	71.51	11.29	0.0457
<b>IMC (en kg/m<sup>2</sup>)</b>	72	27.49	4.92	27.96	5.20	26.52	4.19	0.1325
<b>Niveau de TAS (en mmHg)</b>	31	150.95	24.32	149.50	23.28	153.19	25.88	0.3848
<b>Niveau de TAD (en mmHg)</b>	31	79.29	12.55	80.64	12.79	77.21	11.98	0.1041
<b>DFG estimé (MDRD, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la 1<sup>ère</sup> cs néphr.</b>	1	26.84	12.28	27.89	12.81	25.18	11.28	0.1438
<b>DFG estimé (MDRD, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la date de T0</b>	0	24.54	10.79	24.47	10.42	24.63	11.41	0.9260
<b>Protéinurie (en gr/24h)</b>	33	1.50	2.09	1.72	2.39	1.10	1.32	0.0474
<b>Hémoglobinémié (en g/dl)</b>	1	11.75	1.78	11.72	1.81	11.81	1.75	0.7399
<b>Albuminémié (en g/l)</b>	81	37.91	5.65	38.56	5.21	36.68	6.31	0.1485

Cs néphr.: consultation néphrologique ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; e-t : écart-type ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; TAD : Tension Artérielle diastolique ; TAS : Tension Artérielle Systolique ; VM : Valeurs manquantes.

**Tableau 12. (partie 1)** Analyse descriptive des variables qualitatives parmi les 176 patients arrivés au stade de l'IRT et inclus dans l'étude des facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT et pour chaque sous-groupe de patients en fonction du type de traitement de l'IRT choisi (suppléance rénale n = 107 ; traitement conservateur n = 69).

Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	Population globale (n = 176)			Traitement de suppléance rénale (n = 107)		Traitement conservateur (n = 69)		p-valeur
	VM	n	%	n	%	n	%	
<b>Hommes</b>	0	103	58.5	68	63.6	35	50.7	0.0918
<b>Type de Néphropathies à T0</b>	0							0.6502
Néphropathies vasculaires		69	39.2	40	37.4	29	42.0	
Glomérulopathies diabétiques		60	34.1	35	32.7	25	36.2	
Autres Glomérulopathies chroniques		18	10.2	13	12.1	5	7.2	
Néphropathies tubulo-interstitielles		29	16.5	19	17.8	10	14.5	
<b>HTA</b>	0	161	91.5	99	92.5	62	89.9	0.5360
<b>Diabète</b>	0	66	37.5	39	36.4	27	39.1	0.7198
<b>Athérosclérose périphérique</b>	0	89	50.6	53	49.5	36	52.2	0.7322
Accident vasculaire cérébral	0	22	12.5	13	12.1	9	13.0	0.8610
AOMI	0	57	32.4	37	34.6	20	29.0	0.4388
Anévrisme/dissection aortique	0	4	2.3	2	1.9	2	2.9	0.6455
Coronaropathie/Cardiopathie ischémique	0	54	30.7	30	28.0	24	34.8	0.3435
<b>Troubles du rythme cardiaque</b>	0	42	23.9	21	19.6	21	30.4	0.1005
<b>Insuffisance cardiaque</b>	0	33	18.8	19	17.8	14	20.3	0.6743
<b>Néoplasies</b>	0	49	27.8	19	17.8	30	43.5	0.0002
<b>Maladies Respiratoires Chroniques</b>	0	17	9.7	5	4.7	12	17.4	0.0053
<b>Nombre de comorbidités CV</b>	0							0.6584
0		61	34.7	39	36.4	22	31.9	
1		52	29.5	29	27.1	23	33.3	
2 ou plus		63	35.8	39	36.4	24	34.8	
<b>Nombre total de comorbidités</b>	0							0.0375
Moins de 3		80	45.5	53	49.5	27	39.1	
3 ou 4		70	39.8	44	41.1	26	37.7	
5 ou plus		26	14.8	10	9.3	16	23.2	

CV : Cardio-Vasculaire ; HTA : Hypertension Artérielle ; n : nombre ; % : pourcentage ; VM : Valeurs manquantes.

**Tableau 13. (partie 2)** Analyse descriptive des variables qualitatives parmi les 176 patients arrivés au stade de l'IRT et inclus dans l'étude des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT et pour chaque sous-groupe de patients en fonction du type de traitement de l'IRT choisi (suppléance rénale n = 107 ; traitement conservateur n = 69).

Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	Population globale (n = 176)			Traitement de suppléance rénale (n = 107)		Traitement conservateur (n = 69)		p-valeur
	VM	n	%	n	%	n	%	
<b>Âge à la date de T0 ≥ 80 ans</b>	0	62	35.2	24	22.4	38	55.1	< 0.0001
<b>Âge à la date du choix du traitement de l'IRT &gt; 80 ans</b>	0	93	52.8	40	37.4	53	76.8	< 0.0001
<b>Durée de suivi entre 1<sup>ère</sup> cs néphr. et IRT</b>	0							0.0868
≤ 3 mois		22	12.5	11	10.3	11	15.9	
> 3 mois et ≤ 2 ans		42	23.9	32	29.9	10	14.5	
> 2 ans et ≤ 5 ans		61	34.7	37	34.6	24	34.8	
> 5 ans		51	29.0	27	25.2	24	34.8	
<b>Durée de suivi entre T0 et IRT &gt; 1 an</b>	0	116	65.9	67	62.6	49	71.0	0.2512
<b>Poids (en kg)</b>	23							0.0594
Poids < 65		37	24.2	21	21.6	16	28.6	
65 ≤ Poids < 80		68	44.4	39	40.2	29	51.8	
Poids ≥ 80		48	31.4	37	38.1	11	19.6	
<b>IMC (en kg/m<sup>2</sup>)</b>	72							0.3583
IMC < 25		35	33.7	22	31.4	13	38.2	
25 ≤ IMC < 30		38	36.5	24	34.3	14	41.2	
IMC ≥ 30		31	29.8	24	34.3	7	20.6	
<b>Niveau de TAS ≥ 140 mmHg</b>	31	97	66.9	58	65.9	39	68.4	0.7536
<b>Niveau de TAD ≥ 90 mmHg</b>	31	35	24.1	22	25.0	13	22.8	0.7631
<b>Protéinurie ≥ 0.5 gr/24h</b>	33	89	62.2	62	68.1	27	51.9	0.0544
<b>Hémoglobininémie ≥ 12 g/dl</b>	1	72	41.1	45	42.5	27	39.1	0.6625

Cs néphr. : consultation néphrologique ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRT : Insuffisance Rénale terminale ; n : nombre ; % : pourcentage ; TAD : Tension Artérielle Diastolique ; TAS : Tension Artérielle Systolique ; VM : Valeurs Manquantes.

Les variables explicatives suivantes apparaissaient comme significativement différentes entre les 2 groupes ( $p < 0,05$ ) :

- l'âge à T0 ( $80,32 \pm 6,14$  ans pour les patients en traitement conservateur et  $75,61 \pm 4,40$  ans pour les patients en traitement de suppléance rénale ;  $p < 0,0001$ ), avec une proportion de sujets âgés de 80 ans et plus supérieure dans le groupe en traitement conservateur ( $n = 38, 55,10\%$  versus  $n = 24, 22,40\%$ ) ;
- l'âge à la date de décision du type de traitement de l'IRT ( $83,97 \pm 5,78$  ans pour les patients en traitement conservateur et  $78,44 \pm 4,66$  ans pour les patients en traitement de suppléance rénale ;  $p < 0,0001$ ), avec une proportion de sujets âgés de 80 ans et plus supérieure dans le groupe en traitement conservateur ( $n = 50, 75,80\%$  versus  $n = 40, 37,70\%$ ) ;
- la durée de suivi entre la date d'entrée dans l'étude, à savoir le T0 et l'arrivée au stade de l'IRT ( $38,79 \pm 39,78$  mois versus  $26,78 \pm 21,92$  mois ;  $p = 0,0240$ ) ;
- le poids en kg à T0 ( $71,51 \pm 11,29$  kg versus  $75,80 \pm 14,80$  kg ;  $p = 0,0457$ ) ;
- le niveau de protéinurie à T0 ( $1,10 \pm 1,32$  gr/24h versus  $1,72 \pm 2,39$  gr/24h ;  $p = 0,0474$ ) ;
- le nombre total de comorbidités à T0 de moins de 3 ( $n = 27, 39,10\%$  versus  $n = 53, 49,50\%$  ;  $p = 0,0375$ ) ;
- l'existence d'antécédents de néoplasies à T0 ( $n = 30, 43,50\%$  versus  $n = 19, 17,80\%$  ;  $p = 0,0002$ ) ;
- l'existence d'antécédents de maladies respiratoires chroniques à T0 ( $n = 12, 17,40\%$  versus  $n = 5, 4,7\%$  ;  $p = 0,0053$ ).

*b) Modèle final de régression logistique multivariée pour l'analyse des facteurs liés au choix du type de traitement de l'IRT*

Les résultats du modèle multivarié final déterminé sur l'ensemble des 176 patients ont été représentés dans le tableau 14.

Deux variables ont été identifiées comme significativement associées au choix du type de traitement de l'IRT, par traitement conservateur ou traitement de suppléance rénale, à savoir :

- l'âge à T0 supérieur ou égal versus inférieur à 80 ans (OR = 4,67 ;  $p = 0,0001$ ) ;
- l'existence d'antécédents de néoplasies à T0 (OR = 4,66 ;  $p = 0,0003$ ).

**Tableau 14.** Résultat du modèle final de régression logistique multivarié concernant l'étude des facteurs prédictifs associés au choix du type de traitement de l'IRT (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur) parmi les 176 patients inclus arrivés au stade de l'IRT.

Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	OR	IC 95%	p-valeur
<b>Diabète (présence vs. absence)</b>	2.21	[0.96 - 5.25]	0.0666
<b>Coronaropathie (présence vs. absence)</b>	1.36	[0.55 - 3.32]	0.5041
<b>Insuffisance cardiaque (présence vs. absence)</b>	1.26	[0.47 - 3.41]	0.6415
<b>Néoplasie (présence vs. absence)</b>	4.66	[2.08 - 10.94]	0.0003
<b>Nombre de comorbidités (3 ou plus vs. moins de 3)</b>	0.62	[0.23 - 1.64]	0.3407
<b>Durée de suivi (réf. de 3 mois à 2 ans)</b>			0.0834
De 2 à 5 ans vs. de 3 mois à 2 ans	1.84	[0.69 - 5.23]	0.2333
Plus de 5 ans vs. de 3 mois à 2 ans	3.60	[1.27 - 11.00]	0.0192
3 mois ou moins vs. de 3 mois à 2 ans	3.07	[0.86 - 11.30]	0.0848
<b>Âge à la date de T0 (<math>\geq 80</math> ans vs. <math>&lt; 80</math> ans)</b>	4.67	[2.21 - 10.27]	0.0001
<b>Maladies Respiratoires Chroniques</b>	3.59	[1.00 - 14.59]	0.0573

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; OR : Odds Ratio ; réf : référence ; vs. : versus.

Trois autres variables, à savoir la présence à T0 d'un diabète (OR = 2,21 ; p = 0,0666) et d'une maladie respiratoire chronique (OR = 3,59 ; p = 0,0573), mais aussi la durée de suivi spécialisé entre la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique et l'arrivée au stade de l'IRT (p = 0,0834) ont des résultats à la limite de la significativité.

Trois autres variables non significatives, à savoir la présence à T0 d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque et le nombre total de comorbidités associées à la MRC sont également présentes dans le modèle car forcées dans l'analyse. Ces 3 variables forcées permettent d'obtenir des résultats ajustés sur ces facteurs connus pour être associés au choix du type de traitement de l'IRT, même si non significatifs dans cette étude.

Les résultats du modèle final peuvent être interprétés de la manière suivante :

- ajusté sur les autres variables, un patient âgé de 80 ans ou plus a 4,7 fois plus de "risque" d'avoir un traitement conservateur qu'un patient de moins de 80 ans ;
- toutes les autres variables étant constantes par ailleurs, si on compare deux patients dont l'un a un antécédent de néoplasie et l'autre non, la probabilité d'avoir un traitement conservateur est multipliée par 4,7 chez celui qui a l'antécédent de néoplasie ;

- le "risque" d'avoir un traitement conservateur est multiplié par 3,6 chez les patients ayant une maladie respiratoire chronique, ajusté sur les autres variables ; résultat à la limite de la significativité ( $p = 0,0573$ ) ;
- de même, avoir un diabète semble augmenter la probabilité d'être orienté vers un traitement conservateur même si la différence n'est pas significative ( $p = 0,0666$ ) ;
- même si aucune association significative ( $p = 0,0834$ ) entre la durée de suivi spécialisé jusqu'à l'arrivée au stade de l'IRT et le choix du type de traitement n'a été mise en évidence, la probabilité d'avoir un traitement conservateur semble plus faible lorsque le suivi est plus court (entre 3 mois et 2 ans) excepté pour les patients dont le suivi est vraiment très court (soit à moins de 3 mois ; OR 3,07 ;  $p = 0,0848$ ) ou au contraire très long (soit plus de 5 ans ; OR 3,60 ;  $p = 0,0192$ ).

### ***C) Objectifs secondaires : Données de survie et de mortalité***

Au cours de la période de l'étude, 238 patients, soit 29,49% des 807 patients de l'ensemble de la cohorte, sont décédés au cours du suivi.

Les caractéristiques de ces 238 patients ont été résumées dans le tableau 4.

#### **1. Caractéristiques des patients décédés (en tenant compte des données manquantes)**

L'âge moyen au décès des 238 patients était de  $83,33 \pm 5,96$  ans [70 - 100] ; 73,11% des décès sont survenus chez des patients âgés de 80 ans et plus ( $n = 174$ ). Il s'agissait d'hommes dans 71,01% des cas ( $n = 169$ ).

Leur durée moyenne de suivi néphrologique spécialisé avant le décès à partir de la 1<sup>ère</sup> consultation était de  $58,09 \pm 43,52$  mois [2 - 223]. Leur durée moyenne de suivi à partir de T0 était de  $45,00 \pm 32,53$  mois [2 - 168].

L'âge moyen à la 1<sup>ère</sup> consultation de néphrologie était de  $78,59 \pm 6,40$  ans [62 - 98], dont 133 patients (55,88%) étaient adressés avant l'âge de 80 ans et 105 patients à l'âge de 80 ans et plus (44,12%).

L'âge moyen à T0 était de  $79,68 \pm 5,82$  ans [70 - 95], dont 120 patients (50,42%) avec un âge inférieur à 80 ans et 118 patients avec un âge de 80 ans et plus (49,58%).

Les causes de néphropathies étaient réparties de la façon suivante : 47,06% (n = 112) de néphropathies vasculaires, 32,35% (n = 77) de néphropathies diabétiques, 13,45% (n = 32) de néphropathies tubulo-interstitielles et 7,14% (n = 17) d'autres glomérulopathies chroniques.

Concernant le niveau de fonction rénale, le niveau moyen de MDRD était à la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique de  $32,20 \pm 13,66$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [3,5 – 75,4] (n = 238), avec 47,15% des patients (n = 104) adressés à moins de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et 12,07% (n = 26) à moins de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Le niveau moyen de MDRD à T0 était de  $31,49 \pm 11,73$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [7,2 – 59,7], avec un taux moyen de protéinurie de  $0,88 \pm 1,39$  gr/24h [0 – 9,64] (n = 192) et supérieur ou égal à 0,5 gr/24h chez 38,54% des patients (n = 74).

Concernant les comorbidités associées à la MRC à T0, le nombre total moyen de comorbidités associées était de  $3,19 \pm 1,54$  [1 - 8] avec 60,92% (n = 145) des patients ayant au moins 3 comorbidités associées.

Concernant les comorbidités cardiovasculaires associées, le nombre total moyen était de  $1,57 \pm 1,29$  [0 - 5] avec 43,69% (n = 104) des patients en ayant 2 ou plus. Par ordre de fréquence décroissante, la prévalence de chacune d'entre-elles était de 42,86% (n = 102) pour les troubles du rythme cardiaque, 34,04% (n = 81) pour la cardiopathie ischémique, 33,19% (n = 79) pour l'AOMI, 26,89% (n = 64) pour l'insuffisance cardiaque, 13,45% (n = 32) pour les AVC et 6,30% (n = 15) pour les anévrismes/dissection aortique.

Une HTA était présente chez 91,18% des 238 patients (n = 217). Les niveaux moyens de TAS et de TAD à T0 étaient respectivement de  $145,70 \pm 23,57$  mmHg [92 - 222] avec 51,15% (n = 89) des patients avec un niveau supérieur à 140 mmHg et de  $75,94 \pm 12,04$  mmHg [50 – 108] avec 10,35% (n = 18) des patients avec un niveau supérieur à 90 mmHg (n = 174).

Un diabète était diagnostiqué chez 34,87% des patients (n = 83) ; 23,11% des patients (n = 55) avaient un antécédent passé ou actuel de néoplasie et 12,61% (n = 30) de maladie respiratoire chronique.

Le poids moyen à T0 était de  $76,27 \pm 14,70$  kg [44 - 120] (n = 198), avec un IMC moyen de  $27,92 \pm 4,24$  kg/m<sup>2</sup> [19,5 - 43] (n = 123); compris entre 25 et 30 pour 58 patients (47,15%) et supérieur ou égal à 30 pour 34 patients (27,64%). Le taux moyen d'albuminémie était de  $39,15 \pm 5,25$  g/l [24,2 – 49,2] (n = 108); avec une dénutrition modérée (albuminémie entre 30 et 35 g/l) pour 18 patients (16,67%) et sévère (albuminémie inférieure à 30 g/l) pour 6

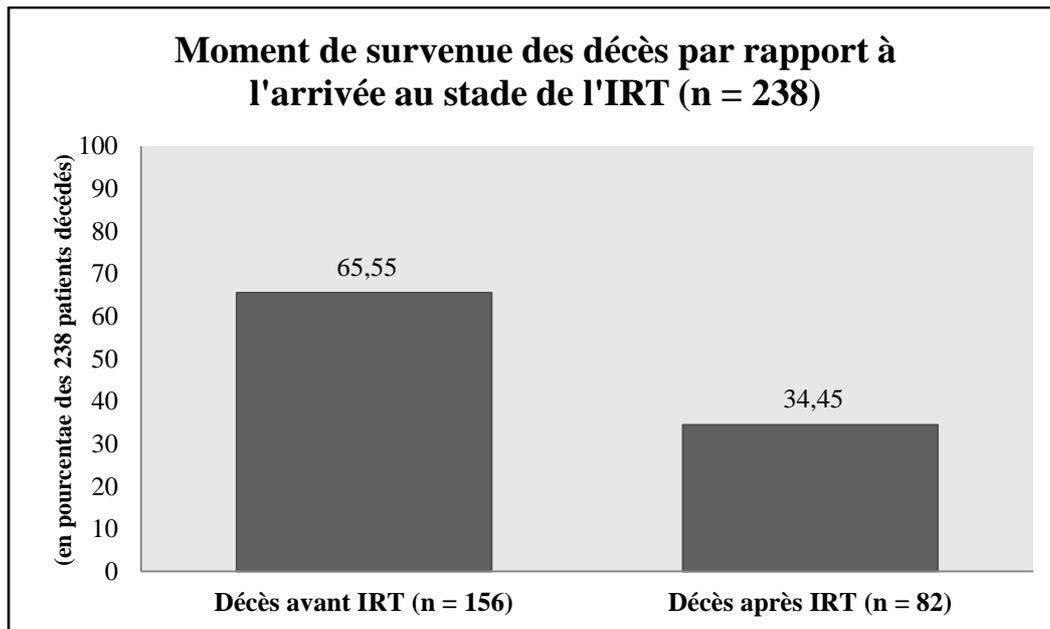
patients seulement (5,56%). Le taux moyen d'hémoglobininémie était de  $11,98 \pm 1,60$  g/dl [7,2 – 17,3] (n = 235), inférieur à 12 g/dl chez 123 patients (52,34%).

## 2. Contexte de survenue des décès

La figure 15 représente le moment de survenue des décès par rapport à l'arrivée au stade de l'IRT ou non.

Parmi les 238 patients décédés au cours de la période de l'étude, 156 soit 65,55% des décès sont survenus chez des patients n'ayant pas encore atteint le stade de l'IRT donc ayant par définition un niveau de MDRD supérieur ou égal à  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  au moment du décès. Les 82 autres décès sont survenus alors que les patients avaient atteint le stade de l'IRT soit un niveau de MDRD inférieur à  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

Pour les 82 patients décédés et arrivés au stade de l'IRT, la durée de suivi entre la date de l'IRT et la survenue du décès était de  $14,63 \pm 16,65$  mois [0 - 95]. La majorité des patients était prise en charge en traitement conservateur (n = 51, 62,20%) ; 21,95% étaient traités par hémodialyse (n = 18) ; 7,32% par dialyse péritonéale (n = 6) ; 7,32% en attente de mise en dialyse (n = 6) et seulement 1,22% par greffe rénale (n = 1). La durée de suivi entre la date de mise en place de chaque modalité de traitement ; à savoir le traitement conservateur, l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, la décision de mise en dialyse mais non encore débutée; et le décès était respectivement de  $8,27 \pm 8,95$  mois [0 - 33],  $24,56 \pm 23,06$  mois [0 - 93],  $12,50 \pm 13,71$  mois [1 - 37], et  $20,50 \pm 31,63$  mois [3 - 84]. Le seul patient greffé rénal est décédé dans un délai de 20 mois après la réalisation de celle-ci.



**Figure 15.** Moment de survenue des décès par rapport à l'arrivée au stade de l'IRT parmi les 238 patients décédés de la cohorte.

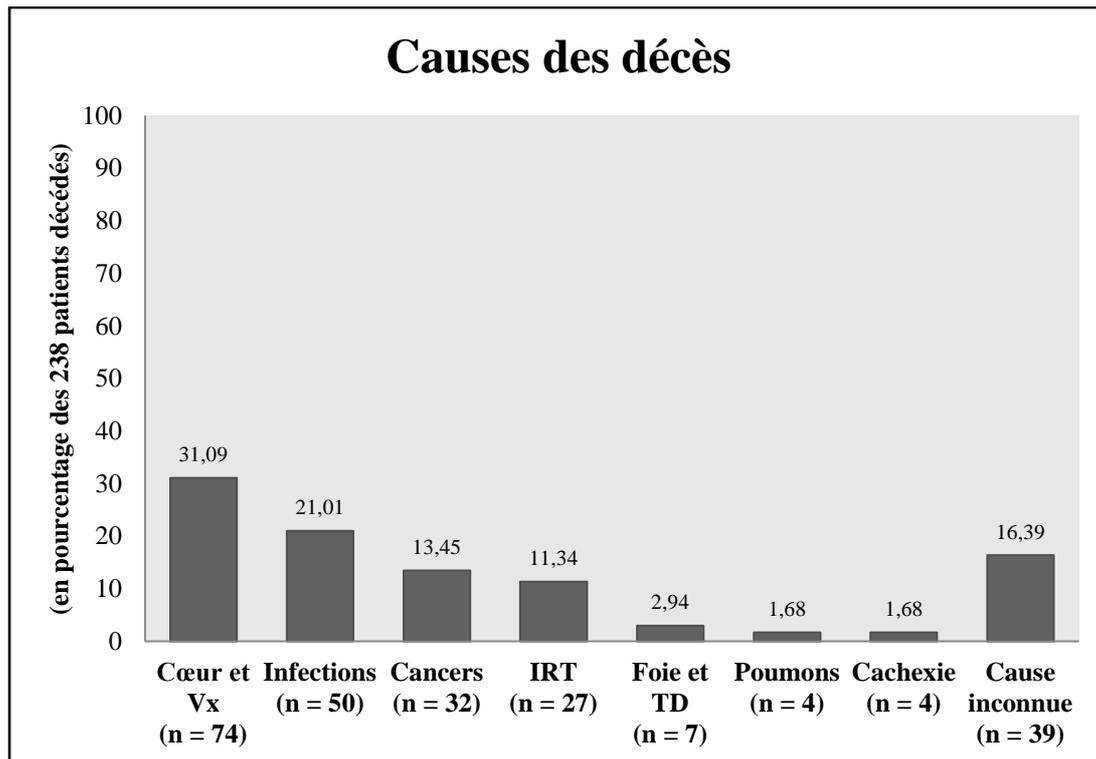
### 3. Etiologie des décès

Les causes des décès parmi l'ensemble des 238 patients décédés de la cohorte ont été représentées dans le tableau 15 et par la figure 16. Les causes des décès ont été également représentées en fonction de l'arrivée des patients au stade de l'IRT ou non au cours de leur suivi et parmi les sous-groupes de patients en traitement conservateur et de suppléance rénale.

**Tableau 15.** Principales causes des décès parmi les 238 patients de la cohorte décédés au cours du suivi, et en fonction de l'arrivée ou non au stade de l'IRT et du type de traitement de l'IRT proposé (traitement de suppléance rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, greffe rénale) ou traitement conservateur).

	Sujets décédés (n = 238)		Arrivée au stade de l'IRT		Type de traitement de l'IRT (n = 82)		
	n	%	oui (n = 82)	non (n = 156)	Suppléance rénale (n = 25)	Suppléance rénale non débutée (n = 6)	Traitement conservateur (n = 51)
<b>Maladies cardiovasculaires</b>	<b>74</b>	<b>31,09%</b>	<b>20 (24,39%)</b>	<b>54 (34,62%)</b>	<b>5 (20%)</b>	<b>3 (50%)</b>	<b>12 (23,53%)</b>
Coronaropathie / Cardiopathie ischémique	17	7,14%	4 (4,88%)	13 (8,33%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (5,88%)
Cardiopathie valvulaire	9	3,78%	3 (3,66%)	6 (3,85%)	0 (0%)	2 (33,33%)	1 (1,96%)
Insuffisance cardiaque	26	10,92%	8 (9,76%)	18 (11,54%)	1 (4%)	0 (0%)	7 (13,73%)
Maladies cérébro-vasculaires	18	7,56%	5 (6,09%)	13 (8,33%)	3 (12%)	1 (16,67%)	1 (1,96%)
Autres maladies de l'appareil circulatoire	4	1,68%	0 (0%)	4 (2,56%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Maladies infectieuses</b>	<b>50</b>	<b>20,59%</b>	<b>18 (21,95%)</b>	<b>32 (20,51%)</b>	<b>9 (36%)</b>	<b>2 (33,33%)</b>	<b>7 (13,73%)</b>
<b>Cancers</b>	<b>33</b>	<b>13,87%</b>	<b>11 (13,42%)</b>	<b>22 (14,11%)</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>1 (16,67%)</b>	<b>7 (13,73%)</b>
<b>Maladies rénales/IRT</b>	<b>27</b>	<b>11,34%</b>	<b>27 (32,93%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>24 (47,06%)</b>
<b>Maladies respiratoires</b>	<b>4</b>	<b>1,68%</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (2,56%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Maladies du foie et du tube digestif</b>	<b>7</b>	<b>2,94%</b>	<b>1 (1,22%)</b>	<b>6 (3,85%)</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Cachexie</b>	<b>4</b>	<b>1,68%</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (2,56%)</b>	<b>0</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Cause inconnue</b>	<b>39</b>	<b>16,39%</b>	<b>5 (6,09%)</b>	<b>34 (21,79%)</b>	<b>4 (16%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (1,96%)</b>

IRT : Insuffisance Rénale terminale ; n : nombre ; % : pourcentage.



**Figure 16.** Répartition des causes des décès parmi les 238 patients décédés de la cohorte.  
(Vx : Vaisseaux ; TD : Tube Digestif)

La principale cause de décès au sein de notre cohorte de sujets âgés suivis pour une MRC était d'origine cardiovasculaire, chez 31,09% des patients de la cohorte (n= 74) réparties comme suit : insuffisance cardiaque (n = 26 ; 10,92%), causes cérébro-vasculaires (n = 18 ; 7,56%), cardiopathies ischémiques (n = 17 ; 7,14%), cardiopathies valvulaires (n = 9 ; 3,78%), autres maladies de l'appareil circulatoire (n = 4 ; 1,68%). Parmi ces patients décédés de causes cardiovasculaires, seulement 27% des patients (n = 20) avaient également atteint le stade de l'IRT au cours de leur suivi.

Les maladies infectieuses (n = 50 ; 20,59%) et les cancers (n = 33 ; 13,87%) représentaient respectivement les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> causes de décès les plus fréquentes, parmi lesquels seulement 36,00% et 33,33% des patients avaient atteint le stade de l'IRT, respectivement.

11,34% des patients (n = 27) avaient une cause de décès en lien direct avec leur maladie rénale chronique et l'IRT.

Les maladies du foie et du tube digestif, les maladies respiratoires chroniques, et la cachexie étaient considérées comme responsables des décès chez, respectivement, 2,94%, 1,68%, et 1,68% des patients.

Chez 16,34% des patients (n = 39), la cause de décès n'était pas connue.

Seulement 25 patients sont décédés en traitement de suppléance rénale contre 51 patients en traitement conservateur. De façon attendue, la principale cause de décès des patients en traitement conservateur était en lien direct avec la MRC elle-même, c'est-à-dire avec l'IRT et ses conséquences (urémie, inflation hydrosodée,...) (n = 24 soit 47,06%) suivie par les causes cardiovasculaires (n = 12 soit 23,53%). Chez les patients en traitement de suppléance rénale, les causes infectieuses étaient au premier plan (n= 9 ; 36%) suivies par les causes cardiovasculaires également (n = 5 ; 20%).

4. Etude de la survie des patients arrivés au stade de l'IRT en fonction du type de traitement de l'IRT reçu (traitement de suppléance rénale ou traitement conservateur)

*a) Description des données*

Cent soixante seize patients, des 807 patients initiaux de la cohorte, ayant atteint le stade de l'IRT entre le 10 juillet 2002 et le 9 juin 2013, ont été inclus dans cette analyse, parmi lesquels 69 ont bénéficié d'un traitement conservateur et 107 d'un traitement de suppléance rénale dont 86 par hémodialyse (dont 2 greffés également par la suite), 13 par dialyse péritonéale et 10 par greffe rénale. Ils correspondent au même sous-groupe de patients inclus pour l'analyse précédente des facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT. Les mêmes 20 patients, pourtant arrivés au stade de l'IRT, mais pour lesquels le traitement d'épuration extra-rénale n'a pas encore été débuté à la fin du recueil de l'étude, ont été également exclus de cette analyse. Parmi ces 20 patients, 6 sont décédés au cours du suivi avant le début de la dialyse. Alors que ces 6 patients auraient pu être classés dans le groupe en traitement conservateur car arrivés au stade de l'IRT mais jamais dialysés ni greffés, les 14 autres patients ne pouvaient être inclus dans aucun des 2 groupes, en traitement conservateur ni en traitement de suppléance rénale. Nous avons donc préféré exclure ces 20 patients et ne garder que les patients dont le choix de traitement conservateur avait bien été acté en consultation ou en hospitalisation par le néphrologue et le traitement de suppléance rénale débuté.

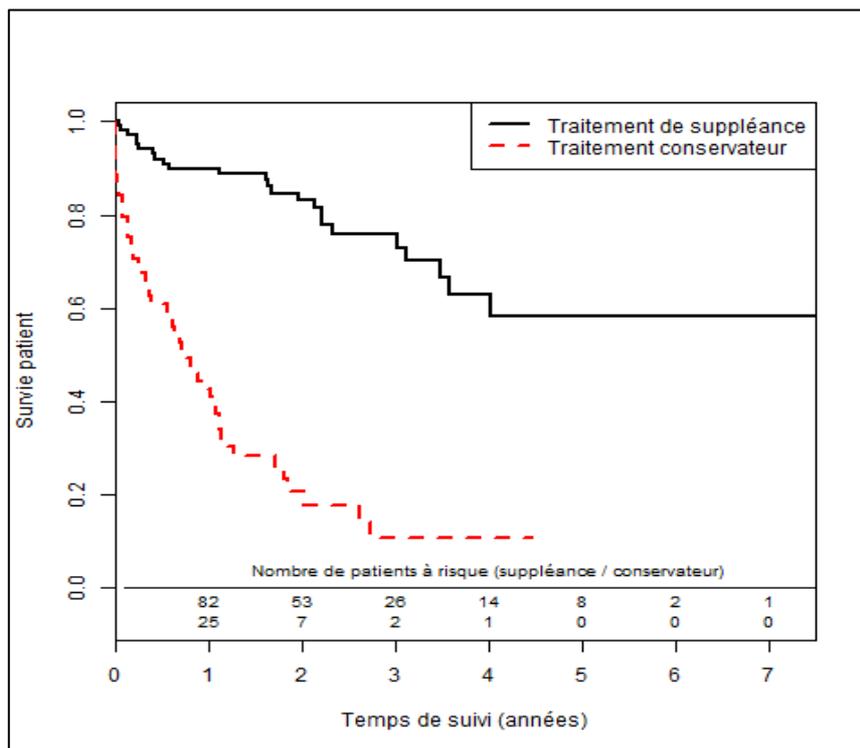
Les différentes variables disponibles pour cette analyse ont été représentées dans les tableaux 11, 12 et 13 pour l'ensemble des 176 patients et selon le type de traitement de l'IRT et ont été

déjà détaillées dans l'analyse concernant les facteurs associés au choix du type de traitement de l'IRT incluant le même sous-groupe de patients.

La moyenne du temps de suivi était de 1,7 ans avec un maximum de 7,8 ans. Parmi les 176 patients inclus dans l'analyse, 76 sont décédés et les 100 autres sont toujours en vie à la fin de l'étude.

*b) Courbes de survie selon le type de traitement de l'IRT reçu*

La figure 17 illustre les courbes de survie en fonction du type de traitement de l'IRT reçu, soit de suppléance rénale (n = 107), soit conservateur (n = 69). Les patients en traitement conservateur présente un risque de décès beaucoup plus élevé que ceux en traitement de suppléance rénale et ce dès les premiers mois de suivi et de mise en place du traitement.



**Figure 17.** Estimation par l'estimateur de Kaplan Meier de la survie des patients selon le type de traitement de l'IRT reçu (suppléance rénale, n = 107 ou traitement conservateur, n= 69) et le temps après sa mise en place.

*c) Modèle de Cox univarié*

Le tableau 16 représente les résultats de l'analyse univariée. Onze variables explicatives sont associées, à un degré de significativité de 20% (p-valeur inférieure à 0,20), à la survenue du décès au cours du suivi, après l'arrivée au stade de l'IRT et le choix du type de traitement réalisé :

- Le type de traitement de l'IRT choisi (conservateur versus suppléance rénale) (RR = 6,97 ; p < 0,0001) ;
- Âge à la date de mise en place du traitement de l'IRT supérieur ou égal versus inférieur à 80 ans (RR = 2,43 ; p = 0,0003) ;
- À T0 : âge supérieur ou égal versus inférieur à 80 ans (RR = 2,03 ; p = 0,0023) ; le niveau de MDRD en ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RR = 1,02 ; p = 0,1336) ; la protéinurie inférieure versus supérieure ou égale à 0,5 gr/24h (RR = 2,38 ; p = 0,0008) ; la présence de troubles du rythme cardiaque (RR = 1,60 ; p = 0,0563) ; d'une insuffisance cardiaque (RR = 1,74 ; p = 0,0354) ; d'antécédents de néoplasies (RR = 2,30 ; p = 0,0006) ; d'antécédents de maladie respiratoire chronique (RR = 4,67 ; p < 0,0001) ; et le nombre total de comorbidités (RR = 2,47 si supérieur ou égal à 5 versus inférieur à 3 ; p = 0,0134) ;
- La durée de suivi entre la date de T0 et la date de l'IRT supérieure versus inférieure ou égale à 1 an (RR = 1,65 ; p = 0,0485).

**Tableau 16.** Résultat du modèle de Cox univarié concernant l'étude des variables associées à la survie parmi 176 patients arrivés au stade de l'IRT.  
Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valeur</b>
<b>Type de traitement de l'IRT (conservateur vs. suppléance)</b>	6.97	[4.20 - 11.56]	< 0.0001
<b>DFG estimé (MDRD, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la date de T0</b>	1.02	[0.99 - 1.04]	0.1336
<b>DFG estimé (MDRD, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la date de traitement de l'IRT</b>	1.01	[0.99 - 1.03]	0.2091
<b>Âge à la date de T0 (≥ 80 ans vs. &lt; 80 ans)</b>	2.03	[1.29 - 3.19]	0.0023
<b>Âge à la date de traitement de l'IRT (≥ 80 ans vs. &lt; 80 ans)</b>	2.43	[1.50 - 3.94]	0.0003
<b>Sexe du receveur (Hommes vs. Femmes)</b>	1.28	[0.80 - 2.05]	0.3092
<b>Durée de suivi entre 1<sup>ère</sup> cs néphr. et IRT (réf: ≤ 3 mois)</b>			0.2936
> 3 mois et ≤ 2 ans	0.67	[0.32 - 1.42]	
> 2 ans et ≤ 5 ans	0.85	[0.42 - 1.71]	
> 5 ans	1.22	[0.61 - 2.46]	
<b>Durée de suivi entre T0 et IRT &gt; 1 an</b>	1.65	[1.00 - 2.71]	0.0485
<b>Poids (réf: &lt; 65 kg)</b>			0.3918
65 ≤ Poids < 80	1.12	[0.62 - 2.04]	
Poids ≥ 80	0.75	[0.37 - 1.50]	
<b>IMC (réf: &lt; 25 kg/m<sup>2</sup>)</b>			0.4630
25 ≤ IMC < 30	0.95	[0.46 - 1.96]	
IMC ≥ 30	0.60	[0.25 - 1.45]	
<b>Niveau de TAS (≥ 140 mmHg vs. &lt; 140 mmHg)</b>	1.00	[0.58 - 1.73]	0.9919
<b>Niveau de TAD (≥ 90 mmHg vs. &lt; 90 mmHg)</b>	1.09	[0.57 - 2.07]	0.7937
<b>Protéinurie (≥ 0.5 gr/24h vs. &lt; 0.5 gr/24h)</b>	0.42	[0.25 - 0.70]	0.0008
<b>Hémoglobininémie (en g/dl)</b>	0.96	[0.84 - 1.09]	0.5222
<b>Type de Néphropathies à T0 (réf: vasculaires)</b>			0.6726
Glomérulopathies diabétique	0.82	[0.49 - 1.39]	
Autres Glomérulopathies chroniques	0.82	[0.36 - 1.85]	
Néphropathies tubulo-interstitielles	0.66	[0.33 - 1.34]	
<b>HTA</b>	1.14	[0.49 - 2.63]	0.7597
<b>Diabète</b>	0.87	[0.54 - 1.39]	0.5515
<b>Athérosclérose périphérique</b>	1.00	[0.63 - 1.57]	0.9970
Accident vasculaire cérébral	1.23	[0.63 - 2.41]	0.5376
AOMI	0.90	[0.55 - 1.45]	0.6551
Anévrisme/dissection aortique	1.58	[0.39 - 6.46]	0.5267
Coronaropathie	1.13	[0.69 - 1.85]	0.6280
<b>Troubles du rythme cardiaque</b>	1.60	[0.99 - 2.58]	0.0563
<b>Insuffisance cardiaque</b>	1.74	[1.04 - 2.90]	0.0354
<b>Néoplasies</b>	2.30	[1.43 - 3.68]	0.0006
<b>Maladies Respiratoires Chroniques</b>	4.67	[2.52 - 8.67]	< 0.0001
<b>Nombre de comorbidités cardiovasculaires (réf: 0)</b>			0.6924
1	1.20	[0.67 - 2.15]	
2 et plus	1.26	[0.72 - 2.20]	
<b>Nombre total de comorbidités (réf: moins de 3)</b>			0.0134
3 ou 4	1.04	[0.62 - 1.74]	
5 et plus	2.47	[1.36 - 4.50]	

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; Cs néphr. : consultation néphrologique ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC : Intervalle de Confiance ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; réf : référence ; RR : Risque Relatif ; TAD : Tension Artérielle Diastolique ; TAS : Tension Artérielle Systolique ; vs. : versus.

d) *Modèle de Cox multivarié*

Le modèle de Cox multivarié a été déterminé sur les 143 patients ayant des données complètes pour l'ensemble des co-variables du modèle (33 observations supprimées à cause de données manquantes). La proportionnalité des risques dans le modèle multivarié a été vérifiée pour chaque co-variable, avec ajustement sur les autres facteurs.

Les résultats du modèle de survie multivarié sont présentés dans le tableau 17.

**Tableau 17.** Résultat du modèle de Cox multivarié concernant l'étude des variables associées à la survie parmi 143 patients arrivés au stade de l'IRT. 33 patients exclus du fait de données manquantes. Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valeur</b>
<b>Type de traitement de l'IRT (conservateur vs. suppléance)</b>	6.89	[3.57-13.27]	< 0.0001
<b>Âge à la date de T0 (≥ 80 ans vs. &lt; 80 ans)</b>	0.95	[0.51-1.80]	0.8846
<b>Néoplasies</b>	1.45	[0.76-2.76]	0.2619
<b>Maladies Respiratoires Chroniques</b>	1.27	[0.43-3.76]	0.6713
<b>Coronaropathie</b>	1.12	[0.50-2.49]	0.7800
<b>Diabète</b>	0.92	[0.45-1.87]	0.8143
<b>Insuffisance cardiaque</b>	1.61	[0.75-3.46]	0.2191
<b>Nombre total de comorbidités (réf : moins de 3)</b>			0.2156
3 ou 4	0.60	[0.27-1.33]	0.2097
5 et plus	1.04	[0.32-3.34]	0.9455
<b>DFG estimé (MDRD, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) à la date de T0</b>	1.03	[1.01-1.06]	0.0199
<b>Protéinurie (≥ 0.5 gr/24h vs. &lt; 0.5 gr/24h)</b>	0.55	[0.32-0.94]	0.0274

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire IC : Intervalle de Confiance ; réf : référence ; RR : Risque Relatif ; vs. : versus.

Ajustés sur les autres variables incluses dans le modèle final, il apparaît que les patients avec un traitement conservateur ont un risque de décéder 6,89 fois plus important comparativement aux patients avec un traitement de suppléance rénale (IC 95% = [3.57-13.27] ; p < 0,0001).

L'âge à T0 mais aussi le nombre total de comorbidités, la présence d'un antécédent de diabète, néoplasie, maladie respiratoire, coronaropathie, ou insuffisance cardiaque n'apparaissent pas dans cette étude comme des facteurs de risque indépendant de décès dans le groupe de patients arrivés au stade de l'IRT et quelque soit le type de traitement de l'IRT choisi (p > 0,05).

Deux autres variables sont significatives dans le modèle ( $p < 0,05$ ), à savoir les niveaux de MDRD et de protéinurie à T0, pour lesquelles des valeurs élevées (respectivement supérieure ou égale à  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ou à  $0,5 \text{ gr/24h}$ ) apparaissent comme protectrice du risque de décès une fois le stade de l'IRT atteint.

## **DISCUSSION**

En France, comme en Europe et aux Etats-Unis, une augmentation de prévalence de la maladie rénale chronique, à tous ses stades, a été constatée depuis plusieurs années, en particulier chez les sujets âgés, ayant conduit à l'apparition d'un réel problème de santé publique, véritable « épidémie mondiale de MRC » (29, 30, 31, 33, 34, 37). Cette prise en charge croissante de sujets âgés voire très âgés présentant une MRC a permis de constater rapidement l'existence de caractéristiques propres à cette classe d'âge et les distinguant des adultes jeunes, à partir desquels les recommandations de prise en charge de la MRC ont pourtant été émises. L'ensemble a amené à se poser de nombreuses questions, notamment sur la nécessité de mise en place de moyens spécifiques de dépistage et de diagnostic de la MRC au sein de la classe des sujets âgés mais aussi concernant le profil évolutif de la maladie elle-même et des spécificités de prise en charge.

Notre étude rétrospective, monocentrique et observationnelle, réalisée à partir de la base de données DIVA-NEPH, s'est donc intéressée aux caractéristiques, à la prise en charge, au profil évolutif et au devenir de 807 patients âgés de 70 ans et plus et suivis en consultation de néphrologie au CHU de Nantes en Loire-Atlantique pour une MRC de stades 3A à 5 définie par un niveau de MDRD au moins inférieur à  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , avec une durée moyenne de suivi de 56,80 mois (soit 4,73 ans) et un âge moyen à l'entrée dans l'étude de 77,17 ans.

Les caractéristiques de notre cohorte en terme d'étiologie de la maladie rénale chronique et de comorbidités associées à la date d'entrée dans l'étude confirment les tendances actuelles constatées parmi la population de sujets âgés.

Les néphropathies vasculaires, représentées essentiellement par la néphroangiosclérose, et les glomérulopathies diabétiques, représentant respectivement 45,85% et 30,36% de l'ensemble de la population, étaient les 2 principales causes observées de MRC, suivies par les néphropathies tubulo-interstitielles (15,86%) et les glomérulopathies chroniques (autres que diabétiques ; 7,93%). Comparativement au dernier rapport du registre REIN de 2011, ces 2 principales étiologies apparaissent même plus fréquentes que pour l'ensemble de la

population de patients prévalents en dialyse, quel que soit leur âge, estimées à 23% et 21% respectivement de l'ensemble des causes de néphropathies initiales. Cependant, il est important de souligner, que parmi notre cohorte de sujets âgés, la proportion de patients ayant bénéficié d'une ponction biopsie rénale à visée diagnostique est faible, estimée à 12,02%, la question du rapport bénéfice/risque d'un tel geste invasif se posant fréquemment au sein de cette population de sujets souvent fragiles. Elle est de l'ordre de 20% parmi l'ensemble des sujets prévalents en dialyse en France au 31/12/11. Cette donnée a pu amener à surestimer la part respective de ces 2 types de néphropathies caractérisant notre cohorte, étant donné que nous avons classé tout patient connu pour être hypertendu ou diabétique, sans aucun autre diagnostic étiologique apporté par une éventuelle PBR, comme porteur d'une néphropathie vasculaire ou diabétique. Cependant, ces chiffres se rapprochent de ceux obtenus dans d'autres cohortes de sujets âgés. Dans l'étude de *El-Ghoul et al.*, ayant porté sur 177 patients âgés de 80 ans et plus suivis pour une MRC définie par un niveau de MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, les néphropathies vasculaires étaient également au premier plan, estimées à 55,37% de l'ensemble de la cohorte, alors que, étonnamment, seulement 12 patients (6,78%) présentaient une atteinte rénale liée au diabète (46). Parmi les 129 patients âgés de 75 ans et plus de l'étude de *Murtagh et al.*, 24% présentaient une néphropathie diabétique et 19,4% une cause vasculaire (59).

Nous avons pu confirmer que la poly-pathologie caractérise cette classe de sujets âgés, ce fait ayant été déjà largement décrit, notamment dans le registre REIN et d'autres études antérieures parmi le groupe des sujets âgés (32, 50). Le nombre de comorbidités associées à la MRC, notamment cardiovasculaires, au sein de notre cohorte de sujets âgés était en effet particulièrement élevé, 54,03% des patients en ayant plus de 3 associées et 68,03% présentant au moins une comorbidité cardiovasculaire associée à la date d'entrée dans l'étude. Dans l'étude de *El-Ghoul et al.*, la part respective des comorbidités cardiovasculaires suivantes : cardiopathie ischémique, dysrythmie, insuffisance cardiaque, AVC, AOMI avait été évaluée à 23,73%, 24,29%, 10,17%, 15,81% et 14,69% au sein de leur cohorte de sujets âgés de 80 ans et plus et IRC, apparaissant ainsi même moins fréquente que dans notre cohorte (31,23%, 30,48%, 15,99%, 11,52% et 29,86%, respectivement) (46).

Dans notre population, l'hypertension artérielle était un antécédent quasi-omniprésent, chez 93,80% des sujets, avec un niveau de TAS mal contrôlé par les éventuels traitements soit supérieur à 140 mmHg dans plus de 50% des cas alors que seulement 10,93% des patients

avaient un niveau de TAD supérieur à 90 mmHg ; donnée témoin de la prévalence plus élevée de l'HTA systolique isolée chez le sujet âgé que de l'HTA systolo-diastolique (69).

La proportion de diabète était de 32,71%, très proche des données de REIN 2011 sur les patients prévalents en dialyse, tout âge confondu, notamment en région Pays de La Loire, estimée à 33,4%.

Pour finir, une proportion importante de patients estimée à 22,80% était connue pour avoir un antécédent passé ou actuel de néoplasies, chiffre nettement supérieur à ceux de REIN 2011 de 9,5% pour l'ensemble des patients prévalents en dialyse au 31/12/2011, tout âge confondu et de 15,2% pour les patients prévalents de la région des Pays de Loire. L'incidence des cancers est en effet connue pour être croissante avec l'âge mais également plus fréquente dans la population de sujets âgés atteints de MRC (70, 71). Un antécédent de maladie respiratoire chronique a été noté chez 7,81% des sujets.

À la date d'entrée dans l'étude, alors que l'obésité, l'anémie, la dénutrition, et le niveau de protéinurie ont été décrits comme des facteurs de risque potentiels d'initiation, de progression voire de morbidité liés à la MRC, notre cohorte était caractérisée, en tenant compte des données manquantes, par une proportion de patients en surpoids (IMC entre 25 et 30) et obèses (IMC  $\geq$  30) respectivement de 42,97% et de 25,74%, pourcentages supérieurs à celui des patients incidents en dialyse estimé à 22,6% tout âge confondu pour l'obésité d'après les données de REIN 2011 et à celui de la population générale française de 15,0% pour l'obésité et de 29,8% pour le surpoids (enquête épidémiologique Obépi 2009). La proportion des patients avec une anémie définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl était estimée à 40,98% alors que seulement 65 patients bénéficiaient au même moment d'un traitement par érythropoïétine ; des patients avec une dénutrition modérée (albuminémie entre 30 et 35 g/l) ou sévère (albuminémie inférieure à 30 g/l), estimée respectivement à 11,54% et 6,03% ; et enfin des patients avec un niveau de protéinurie supérieur ou égal à 0,5 gr/24h de 34,43% (72).

La maladie rénale chronique chez les sujets âgés semble ainsi être le marqueur d'un nombre important de comorbidités associées, en particulier cardiovasculaires, parfois présentes et diagnostiquées bien avant l'apparition du problème rénal, ce qui va les différencier des adultes jeunes, où la MRC est le plus souvent isolée.

Les dernières recommandations de la HAS datant de Février 2012 et concernant la prise en charge de la MRC recommandent d'adresser tout patient, quelque soit son âge, au néphrologue à partir du stade 3B de la MRC soit à partir de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de clairance rénale estimée par la formule MDRD.

Le niveau moyen de MDRD à la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique des 807 patients de notre cohorte était de 35,48 ± 14,48 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [3,5 – 108,5], avec une majorité de patients adressés au stade 3B (38,85%) mais une proportion respectivement non négligeable de patients adressés aux stades 4 et 5, de 29,76% et 7,10%. Les objectifs d'un recours au néphrologue assez précoce sont d'une part d'essayer de ralentir la progression de la MRC et le déclin annuel du DFG estimé pour limiter l'arrivée au stade de l'IRT et d'autre part la mise en place ou la poursuite de la prise en charge des autres comorbidités associées à la MRC, notamment cardiovasculaires, particulièrement fréquentes chez nos sujets âgés, et pour tenter de diminuer la mortalité d'origine cardiovasculaire (55). Dans la cohorte de 177 patients âgés de 80 ans et plus de *El-Ghoul et al.*, cette valeur était de 32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, avec 10,8% des sujets adressés au stade 5 et 36,2% au stade 4, soit des données assez proches. Dans cette étude, un niveau de DFG estimé bas, inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à la 1<sup>ère</sup> prise en charge spécialisée apparaissait comme un facteur prédictif de décès et de risque de mise en dialyse ; témoignant de l'intérêt de ce suivi spécialisé précoce et ce dès les premiers stades de la MRC (46). Des progrès de la part des différents professionnels de santé semblent importants dans le dépistage plus précoce des populations à risque, que sont les sujets âgés, en particulier diabétiques, hypertendus et atteints de maladies cardiovasculaires, dont l'atteinte rénale est parfois négligée notamment du fait de leur âge avancé.

Au cours de la durée de l'étude, 196 patients (soit 24,29% de l'ensemble de la cohorte) sont arrivés au stade de l'IRT définie par un niveau de MDRD inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Six facteurs de risque indépendants de survenue de l'IRT au cours de la durée de l'étude ont été mis en évidence au sein de notre cohorte, avec une probabilité de survenue de l'IRT estimée à 0,25 et 0,40 à, respectivement, 5 et 10 ans de suivi. Ces facteurs étaient des variables disponibles au moment de la date d'inclusion des patients (T0) et comprenaient : le niveau de MDRD inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RR = 7,35 [IC 95% = 4,58 – 11,79] ; p < 0,0001) , le niveau de protéinurie supérieur ou égal à 0,5 gr/24h (RR = 5,05 [IC 95% = 3,30 – 7,73] ; p < 0,0001) ; le taux d'hémoglobémie (RR = 0,78 [IC 95% = 0,69 – 0,87] ; p < 0,0001) ; le nombre total de comorbidités associées à la MRC supérieur ou égal à 3 (RR =

1,87 [IC 95% = 1,19 – 2,94] ; p =0,0068), le niveau de TAD supérieur ou égal à 90 mmHg (RR = 1,63 [IC 95% = 1,01 – 2,62] ; p = 0,0441) et l'absence d'antécédent de troubles du rythme cardiaque (RR = 0,49 [IC 95% = 0,29 – 0,83]; p = 0,0084).

Ces facteurs de risque de progression vers l'IRT trouvés dans notre cohorte ont pour la majorité déjà été décrits dans la littérature.

Le niveau de MDRD à T0 inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> est le témoin d'une prise en charge néphrologique à un stade tardif vis à vis de l'avancement de la MRC, empêchant la mise en place précoce des mesures de néphroprotection qui permettent habituellement le ralentissement de la progression de la MRC.

Une protéinurie élevée, un mauvais contrôle tensionnel et l'anémie sont des facteurs de risque maintenant bien connus de progression de la MRC et du risque d'aggravation des lésions rénales (73, 74, 75, 76).

Dans une méta-analyse de 1860 patients présentant une MRC de causes non diabétiques, le niveau de protéinurie était un facteur prédictif puissant du risque de doublement de la créatinine sérique ou de la survenue d'une IRT (RR = 5,56 ; IC 95% 3,87 – 7,98 pour chaque augmentation d'un gramme par jour de protéinurie) (72).

Il a été prouvé que l'hypertension artérielle était prédictive du risque d'IRT dans de nombreuses études de cohorte, en particulier l'hypertension artérielle systolique (77). Dans notre étude, la majorité des patients étant considéré comme étant hypertendu à T0 (93,80% de l'ensemble des patients de la cohorte), ce facteur n'apparaît pas comme prédictif de la survenue de l'IRT, ce qui est également le cas du niveau de TAS à T0, présent chez plus de 50% des patients de la cohorte et plus de 60% des patients arrivés au stade de l'IRT. En revanche, la présence d'une HTA diastolique à T0, chez uniquement 10,91% de l'ensemble des 807 patients de la cohorte, apparaît comme un facteur prédictif du risque d'évolution vers le stade terminal. Elle permet probablement d'isoler le faible nombre de sujets âgés avec une HTA systolo-diastolique, présentant par conséquent des niveaux de pression artérielle moyenne (PAM) plus élevés, alors plus délétères sur les organes périphériques dont les reins. Dans l'étude MDRD, conduites chez des patients présentant une MRC, les niveaux les plus élevés de PAM étaient en effet indépendamment associés à un déclin plus rapide du DFG estimé (78).

L'anémie chronique, en entraînant une augmentation du flux sanguin rénal et par conséquent une hyperfiltration glomérulaire, a été définie comme un facteur de risque indépendant de développement d'une protéinurie, d'une hypertension et d'une IRT (79). Parmi 853 hommes vétérans américains avec une MRC de stade 3 à 5, un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl était associé à une augmentation significative du risque d'IRT, ce qui est également le cas dans notre étude (80).

Un nombre total de comorbidités à T0 de 3 ou plus de 3, incluant le diabète, l'HTA, l'ensemble des comorbidités cardiovasculaires mais aussi les antécédents de néoplasies et de maladies respiratoires chroniques et reflétant l'état de santé global des patients, est associé à un risque accru d'arrivée au stade de l'IRT multiplié par 1,87 par rapport aux patients en ayant moins de 3. Ces comorbidités, prises séparément, sont pour la plupart connues pour jouer sur la progression de la MRC et le risque d'IRT, même si elles n'apparaissent pas, isolément, comme indépendamment associées au risque de survenue de l'IRT dans notre étude, ce qui pourrait faire penser que ce risque est additionnel voire multiplicatif (77, 81). Les antécédents de néoplasies ne sont par contre pas connus pour être un facteur de risque de progression de la MRC mais pourraient être le reflet de la présence d'autres facteurs de risque communs aux 2 pathologies et fréquents dans notre population de sujets âgés, que sont bien évidemment l'âge, mais aussi le diabète et l'obésité (70). Dans le cadre des antécédents de maladies respiratoires chroniques, l'hypoxie chronique engendrée pourrait participer à une moins bonne oxygénation des tissus périphériques dont les reins. Ces 2 comorbidités ont donc été incluses dans notre modèle.

Ces résultats sont très proches de ceux obtenus par *El-Ghoul et al.* en 2009 au sein de leur cohorte de 177 sujets âgés de 80 ans et plus et porteurs d'une MRC, où un nombre total de comorbidités cardiovasculaires (parmi le diabète, les AVC, la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme cardiaque et les autres maladies vasculaires périphériques) inférieur ou égal à 2 était synonyme d'une MRC non progressive définie par un déclin de DFG estimé annuel inférieur à 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et un risque d'IRT par conséquent plus faible (46). Dans cette étude, trois autres facteurs indépendamment associés au déclin non rapide de la fonction rénale, très semblables à nos données, ont été mise en évidence à la 1<sup>ère</sup> consultation de néphrologie, à savoir l'absence d'HTA définie par un niveau de pression artérielle systolique et diastolique inférieur ou égal à 140 et 90 mmHg respectivement (OR = 3,92 [IC 95% = 1,56 – 9,8] ; p = 0,003), un niveau de MDRD supérieur

ou égal à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR = 2,02 [IC 95% = 0,99 – 4,12] ; p = 0,05) et une protéinurie inférieure à 1 gr par 24h (OR = 3,94 [IC 95% = 3,6 – 4,3] ; p = 0,002).

Dans notre analyse, le risque relatif significatif de 0,49 associé à la présence de troubles du rythme cardiaque semble indiquer un aspect protecteur de ce facteur sur la survenue d'une IRT. Ce résultat est malheureusement surprenant et difficilement explicable. Une des pistes possibles serait que les patients souffrant de ces troubles du rythme seraient plus à risque de décéder que d'arriver au stade de l'IRT. Ceci supposerait, cependant, que les décès ne soient pas indépendants de la survenue de l'IRT pour que l'on qualifie ce facteur de protecteur de l'IRT. Or, dans notre étude, nous avons fait le choix de censurer les décès et non de les considérer comme événement, en utilisant un modèle de survie classique faisant l'hypothèse d'indépendance du délai de survenue de l'événement d'intérêt (l'IRT) et du délai de censure (les décès). En considérant tous les décès comme non dus à la MRC, nous avons peut-être été trop optimistes et surestimé la fonction de survie.

Sur le plan statistique, le même modèle de Cox multivarié peut ainsi être réalisé mais sans censure des décès, en considérant la survenue du décès comme un événement. La variable étudiée devient alors le délai entre la date d'entrée dans l'étude (soit le T0) et le premier des 2 événements possibles : l'IRT ou le décès. À l'inverse du premier modèle, ce choix devient plus pessimiste en considérant tous les décès comme liés à la MRC.

Les résultats de ce modèle de Cox multivarié sans censure des décès ont été représentés en annexes 1 et 2. Comparativement au modèle avec censure des décès, on remarque des risques relatifs plus faibles pour les niveaux de MDRD et de protéinurie (2,80 et 3,21), restant cependant significatifs. La présence de troubles du rythme cardiaque n'apparaît plus significative avec un risque relatif devenant même supérieur à 1, ce qui permet de supposer que son rôle protecteur sur l'IRT trouvé dans le 1<sup>er</sup> modèle était en fait dû à un risque de décès accru entraînant une durée de survie du patient plus courte et une plus faible probabilité d'atteindre l'IRT.

L'idée admise est qu'une certaine vérité est intermédiaire entre les 2 modèles, avec ou sans censure des décès. Une autre approche intéressante serait d'utiliser un modèle multi-états qui permettrait d'étudier simultanément la survenue de plusieurs événements, que sont ici la survenue de l'IRT et du décès et notamment la mortalité liée à l'IRT, et d'étudier l'évolution des sujets à travers ces différents états, modèle que nous n'avons pu malheureusement réaliser.

D'autres facteurs de risque d'une évolution vers le stade de l'IRT ont été décrits dans la littérature, mais n'apparaissent pas comme statistiquement significatifs dans notre étude ou n'ont pu être inclus par manque de données disponibles. Il s'agit, entre autres, de données démographiques telles que le sexe masculin et l'ethnie, l'obésité et le syndrome métabolique connus pour engendrer des atteintes glomérulaires parfois propres, mais aussi les dyslipidémies, l'hyper-uricémie, la consommation de tabac et d'alcool (77, 79, 82, 83). Dans une cohorte de patients suisses présentant une MRC de stades 4 et 5, la néphropathie diabétique était associée à une durée de suivi plus courte avant l'arrivée au stade de l'IRT, comparativement aux autres causes de néphropathies (84). L'âge serait plutôt un facteur d'initiation qu'un facteur de progression de la MRC.

Parmi les 196 patients de la cohorte ayant atteint le stade de l'IRT, il est intéressant de noter qu'une faible proportion de patients (n = 24 ; 12,24%) a été adressée tardivement soit moins de 3 mois avant l'arrivée au stade de l'IRT, comparativement aux 156 patients (79,59%) adressés précocement soit plus de 12 mois avant l'arrivée au stade 5 de la MRC. L'impact d'une prise en charge néphrologique tardive, en particulier chez les sujets de 70 ans et plus, définie par une durée de suivi néphrologique, depuis la 1<sup>ère</sup> consultation en milieu spécialisé jusqu'à la date de l'IRT ou de mise en dialyse, supérieure ou égale à 3 à 12 mois selon les études a été largement étudié et correspond notamment au temps minimum nécessaire pour préparer à l'une des techniques de suppléance rénale, en évaluant le patient et sa maladie, en lui donnant les informations adéquates sur sa maladie et les différentes techniques de suppléance rénale possibles, en le préparant au choix de la technique notamment en laissant le temps à la maturation de l'accès vasculaire en cas de choix de l'hémodialyse ou à la cicatrisation suite à la pose d'un cathéter de dialyse péritonéale. Il a été montré qu'une prise en charge néphrologique tardive était associée à un risque de surmortalité après mise en dialyse, notamment au cours de la 1<sup>ère</sup> année et des séjours hospitaliers plus fréquents (45, 53, 55). Les résultats de notre étude sont importants car ils sont le reflet d'une prise de conscience de la part des professionnels de santé de la nécessité de préparation au traitement de l'IRT et en particulier chez les sujets âgés où va se poser également la question du type de traitements de l'IRT à mettre en place et de leur bénéfice respectif.

Dans notre centre, nous constatons que la proposition et la prise en charge du sujet âgé par une technique de suppléance rénale ne sont plus exceptionnelles. Plus de 50% des patients (n = 107) des 196 patients arrivés au stade de l'IRT au cours de la durée de notre étude en ont bénéficié, avec un niveau moyen de DFG estimé par la formule MDRD de  $10,75 \pm 3,26$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [3 – 18,30] à l'initiation de la suppléance rénale. La part des différentes techniques utilisées était majoritairement représentée par l'hémodialyse pour 80,37% des patients (n = 86) suivie par la dialyse péritonéale et la greffe rénale pour seulement 12,15% (n = 13) et 9,35% (n = 10) des patients, respectivement. Pour 20 patients supplémentaires (10,20%), la décision de mise en place d'une épuration extra-rénale avait été actée mais non encore initiée à la fin de l'étude soit du fait du décès du patient avant son initiation, soit du fait de symptômes urémiques encore non importants.

Ces données reflètent les données disponibles concernant la prise en charge de l'IRT de la population française de sujets âgés, rapportées par le dernier rapport du registre REIN datant de 2011. En effet, il a été constaté d'une part que le niveau de fonction rénale à l'initiation du 1<sup>er</sup> traitement de suppléance rénale augmentait avec l'âge. Notre chiffre de DFG moyen supérieur à 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> n'est donc pas surprenant, comparativement à ceux de REIN de 9,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez les 60 – 74 ans et de 10,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez les plus de 75 ans (11,6 dans la région des Pays de la Loire). Ce fait peut s'expliquer en partie par la tolérance souvent moins bonne du syndrome urémique lié à l'IRT et du déséquilibre hydrosodé chez des sujets âgés déjà poly-pathologiques, notamment sur le plan cardiovasculaire, incitant à débiter le traitement par épuration extra-rénale plus précocement que chez les adultes jeunes.

D'autre part, concernant le choix de la technique de suppléance, là-encore celui-ci a été décrit comme fortement lié à l'âge. D'après le registre REIN, tout âge confondu, sur l'ensemble des 25 régions étudiées et en région des Pays de la Loire, l'hémodialyse était choisie majoritairement dans 86,9% et 79,4% des cas respectivement contre seulement 9,6% et 9,9% de mise en dialyse péritonéale et 3,5% et 10,7% de transplantation rénale. On peut remarquer qu'au sein de notre cohorte de sujets âgés la part de la dialyse péritonéale était plus élevée, témoin de l'utilisation un peu plus fréquente de cette technique dans cette classe d'âge, en particulier chez les sujets très âgés et atteints d'insuffisance cardiaque, tout du moins dans notre région et comme l'a montré l'étude de *Couchoud et al.* (50). Dans ce groupe de patients souvent poly-pathologiques et fragiles, la dialyse péritonéale peut apporter l'avantage d'une possibilité d'ultrafiltration plus douce et d'une meilleure tolérance cardiovasculaire de

l'épuration extra-rénale que l'hémodialyse. D'autre part, certains facteurs caractérisant les sujets âgés, tels qu'une autonomie plus réduite, l'existence de troubles cognitifs débutants, un nombre important de comorbidités associées à la MRC, ne sont plus toujours des obstacles à la mise en place de la DP à domicile, les patients pouvant être pris en charge par une équipe d'infirmières à domicile et dans certaines structures d'accueil.

Comme le montre notre étude, la transplantation rénale n'est plus un traitement strictement réservé aux sujets jeunes, celle-ci ayant montré un avantage de survie confirmé dans divers groupes de patients, incluant l'âge, mais aussi une amélioration de la qualité de vie des patients.

Dans l'étude de *Wolfe et al.*, les patients âgés de 60 à 74 ans présentaient, après greffe, une réduction de mortalité de 61% par rapport à un groupe de patients en attente sur liste de transplantation, avec une augmentation d'espérance de vie estimée de 4 ans après transplantation (62).

De la même façon, dans l'étude de *Rao et al.*, parmi une cohorte de 5567 patients âgés de 70 ans et plus et inscrits sur liste de transplantation rénale entre 1990 et 2004, le risque relatif ajusté de décès était de 0,59 [IC 95% = 0,53 – 0,65] pour les 43% des patients ayant reçu un greffon rénal comparativement à ceux restés sur liste d'attente (64).

*Bayat et al.* ont quant à eux montré en 2010 sur une cohorte de 1495 sujets adultes en IRT un bénéfice, sur la survie des patients, de la transplantation rénale par rapport à la dialyse, qui persistait parmi le sous-groupe de patients âgés de 60 ans et plus (HR 4,6 (IC 95% 2,2 – 9,7)) qui, par ailleurs, avait significativement plus d'antécédents de comorbidités cardiovasculaires, de diabète, de néoplasies, de maladies respiratoires et de stigmates de dénutrition comparativement aux moins de 60 ans (63).

Les recommandations émanant cependant des différents organismes de santé mettent l'accent sur le dépistage, encore plus intensif et nécessaire, des comorbidités cardiovasculaires et néoplasiques, particulièrement fréquentes dans cette classe d'âge et pouvant être un frein à la greffe (85).

Au sein de notre cohorte, 21 patients, représentant 10,72% des patients ayant atteint le stade de l'IRT, ont pu bénéficier d'une consultation pré-greffe en vue d'une inscription sur liste d'attente de greffe rénale, ce qui représente un pourcentage non négligeable, comparativement

à l'accès à la greffe de la population de plus de 70 ans dialysés au cours de la période 2002 – 2011 en France, estimé, selon les données du rapport REIN 2011, à 0,8%, 1,5% et 1,6% à 12, 36 et 60 mois respectivement (32). Parmi ces 21 patients, 19 patients (9,69%) ont finalement été inscrits et 10 patients ont été greffés au cours de la période de l'étude, soit 5,10% des sujets arrivés en IRT et dont 9 sont encore vivants. D'après REIN, cette probabilité d'être greffé n'était que de 0,5%, 1,3% et 1,5% à 12, 36 et 60 mois respectivement au sein de la population française des sujets de 70 ans et plus en IRT pendant la période 2002 – 2011.

Ces données confirment la dynamique en faveur de la greffe rénale dans notre centre, s'étendant maintenant également à la population de sujets âgés. Les données de REIN confirment cependant que cette dynamique est loin d'être partagée par tous les centres de néphrologie en France, où les probabilités d'accès à la greffe et de greffe rénale des sujets âgés de 70 ans et plus restent très inférieures à la moyenne générale des patients incidents en IRT tout âge confondu. Le message des bénéfices de la transplantation rénale chez les sujets âgés semble encore largement ignoré par les néphrologues, malgré des preuves probantes, tant sur le plan individuel que collectif.

Pour les 10 patients greffés de l'étude, la durée moyenne d'attente sur liste de greffe était très courte de  $10,40 \pm 8,54$  mois [1 – 28], traduisant l'augmentation croissante du pool de donneurs décédés de plus de 65 ans (29% d'après le registre CRISTAL) qui leur est proposée, raccourcissant les délais d'attente pour cette classe d'âge. En effet, dans notre étude, ils s'agissaient, en dehors d'un donneur âgé de 49 ans, de donneurs dits « à critères élargis » ou « marginaux », dont l'âge moyen au décès était élevé de  $72,60 \pm 9,47$  ans [49 - 82], dont l'étiologie du décès était d'origine cérébro-vasculaire dans tous les cas et qui n'auraient pas été proposés à des receveurs adultes plus jeunes en dehors d'exceptionnels cas (hyperimmunisation, full-match HLA avec le greffon,...).

*Rao et al.*, ont montré, dans une cohorte de patients âgés de 70 ans et plus et greffés, que l'utilisation de donneurs à « critères élargis » pour les greffes rénales chez les sujets âgés n'était pas délétère et entraînait également un avantage de survie par rapport aux patients en attente de greffe et dialysés (64).

*Gill et al.* ont montré, dans une étude portant sur 63783 candidats à la transplantation rénale issus du registre américain USRDS, que même si le bénéfice de la transplantation rénale en terme de survie chez les sujets âgés de 70 ans et plus diminuait avec le temps passé sur liste d'attente en dialyse chronique, un gain d'espérance de vie non négligeable de 2,5 ans après la

greffe au-delà de 3 ans d'attente persistait (contre 3,7 ans quelque soit le temps d'attente) (86). Ce facteur ne doit donc pas être un motif de non accès à la greffe chez les sujets âgés. Cependant, le temps prolongé passé en dialyse est souvent synonyme dans cette classe d'âge du risque d'apparition ou d'aggravation de comorbidités notamment cardiovasculaires qui contre-indiqueraient alors la greffe en elle-même. Au sein de notre sous-groupe de 21 patients ayant bénéficié d'une consultation pré-greffe, il est intéressant de signaler que seulement 3 patients avaient été adressés après initiation de l'hémodialyse, les 18 autres ayant été adressés préemptivement. La possibilité de greffe rénale n'est pas à exclure même après initiation de la dialyse dans cette classe d'âge au vu des données de *Gill et al.* et doit faire partie des options à envisager et ne pas négliger pour le traitement de l'IRT et pour faire face à la population croissante de sujets âgés en IRT.

Dans une étude canadienne d'*Albugami et al.* publiée en 2012 et portant sur une cohorte de 413 patients ayant démarré la dialyse entre janvier 2006 et décembre 2009, il est intéressant de noter que parmi les 111 patients âgés de 70 à 79 ans, 60 % avaient une contre-indication initiale à la greffe, seulement 9,9 % (soit 10 patients) avaient pu bénéficier d'une consultation pré-greffe et 7 patients (6,3 %) avaient été finalement inscrits. Dans cette cohorte, aucun des patients âgés de 80 ans et plus n'avait rencontré de néphrologues – transplantateurs en vue d'une greffe rénale et 72 % d'entre-eux présentaient de toute façon une contre-indication initiale (87).

Les caractéristiques des 21 patients de notre cohorte, ayant bénéficié d'une consultation pré-greffe étaient en effet bien particulières, ce qui explique fortement le choix de proposition de transplantation rénale et reflète la sélection très étroite des patients âgés candidats à la greffe, pour ne pas induire, à défaut de bénéfices attendus sur la qualité de vie et la survie, d'effets indésirables parfois majeurs pouvant aller jusqu'au décès des patients greffés. Comparativement à la population globale des 807 patients, ils correspondaient aux patients adressés en consultation de néphrologie aux âges les plus bas (tous avant 75 ans) ; étaient pour la majorité de sexe masculin (n =17 ; 80,95%); seulement 14,29% des patients étaient atteint d'une néphropathie diabétique avec une majorité de patients (76,19%) ayant moins de 3 comorbidités associées à la MRC à T0.

Pour 35,30% des 196 patients (n = 69) arrivés au stade de l'IRT au sein de notre cohorte, la prise en charge de l'IRT a consisté en la décision de traitement conservateur ; à savoir l'absence de mise en place de traitement de suppléance rénale. Ce pourcentage représente une part non négligeable de notre sous-groupe de sujets âgés arrivés au stade de l'IRT et une situation devenue non exceptionnelle. *Hemmelgarn et al.* ont montré en 2012 parmi une cohorte de 1,8 millions de sujets adultes au Canada, que l'insuffisance rénale chronique non traitée, définie par un niveau de DFG estimé atteint de moins de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sans mise en place de traitement de suppléance rénale, comme nous l'avons également défini dans notre étude, était une situation 2 à 10 fois plus fréquente chez les sujets âgés de 75 ans et plus suivis pour une MRC qu'une IRC traitée par dialyse (88).

À l'heure actuelle, aucune recommandation émanant des différentes sociétés savantes et des autorités de santé et aucun critère de sélection des patients n'existent concernant la décision de traitement conservateur ou de mise en place d'une suppléance rénale, parmi la cohorte des patients âgés, une fois le stade de l'IRT atteint. Cette option thérapeutique est cependant évoquée, notamment dans le dernier rapport de la HAS en France datant de Février 2012, répertoriant seulement les circonstances habituelles possibles d'une telle décision, incluant un état de dépendance croissante non compatible avec l'initiation ou la poursuite de la dialyse ; l'aggravation des comorbidités associées à la MRC et/ou de l'état clinique ; la survenue d'un événement aigu critique ; une espérance de vie limitée (6-12 mois) ; sans en affirmer les indications.

Dans notre étude, le choix de traitement conservateur de l'IRT a été majoritairement réalisé et acté sans urgence par le néphrologue isolément au cours d'une consultation de suivi spécialisée, en présence du patient et souvent de ses proches (n = 55 ; 79,71%). Pour seulement 7 patients (10,14%), ce choix avait été renforcé et confirmé par un avis auprès des gériatres concernant l'absence de pertinence et de bénéfices attendus à débiter un traitement de suppléance rénale, essentiellement chez des patients présentant des troubles cognitifs relativement sévères. Les causes évoquées de non accès à la mise en place de traitement de suppléance rénale étaient : un nombre élevé de comorbidités associées à la MRC (37,68%), un refus des patients (18,84%), des troubles cognitifs sévères (17,39%), un état de cachexie et de perte d'autonomie (11,59%) et un antécédent de néoplasie en échappement thérapeutique ou métastatique (10,14%).

Beaucoup d'équipes médicales proposent une évaluation pluridisciplinaire des patients âgés arrivant au stade de l'IRT pour guider ce choix, incluant médecins généralistes et spécialistes, infirmières, aides-soignantes, assistantes sociales, diététiciennes et autres intervenants à domicile et avec un rôle d'éducation, d'évaluation du niveau de compréhension de la MRC et de ses conséquences par les patients, de leur capacité fonctionnelle, de leur degré de dépendance, de la présence d'un entourage familial ou social et des besoins des patients et de leurs attentes. L'ensemble de ces points évalués conduit ensuite à une prise de décision multidisciplinaire et à une recommandation concernant le mode de traitement de l'IRT (conservateur ou suppléance rénale) proposé (57, 58, 59). Mais aucun critère de décision standardisé clairement établi n'existe actuellement.

Parmi les 176 patients de notre cohorte ayant bénéficié soit d'un traitement de suppléance rénale (n = 107), soit d'un traitement conservateur (n = 69), deux facteurs présents à T0 ont été identifiés comme significativement associés au choix du type de traitement de l'IRT, à savoir l'âge supérieur ou égal à 80 ans (OR = 4,67 ; p = 0,0001) et l'existence d'antécédents de néoplasies (OR = 4,66 ; p = 0,0003) ; ajustés sur les variables suivantes retrouvées non significatives dans notre étude (présence ou absence d'un diabète, d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque, d'une maladie respiratoire chronique ; nombre total de comorbidités ; durée de suivi entre 1<sup>ère</sup> consultation et date de l'IRT). Un patient arrivant au stade de l'IRT avait ainsi 4,7 fois plus de « risque » d'avoir un traitement conservateur si d'une part il était âgé de 80 ans et plus à T0 et d'autre part s'il présentait un antécédent de néoplasie à T0.

Très peu d'études se sont intéressées de la même façon aux facteurs influençant le choix du type de traitement de l'IRT chez les patients âgés. Même si les pratiques diffèrent dans chaque centre, impliquant ou non une équipe multidisciplinaire, avec un choix final qui revient souvent aux patients et aux néphrologues, *Smith et al.* ont également montré, parmi une cohorte de 321 patients approchant l'IRT, dont 63 ont bénéficié d'un traitement palliatif et 258 d'un traitement de suppléance rénale, que l'âge avancé, la présence d'un diabète et l'impotence fonctionnelle plus importante (définie par l'indice de Karnofsky, correspondant à une échelle d'évaluation de la dépendance) étaient 3 facteurs significativement associés au choix du type de traitement de l'IRT (58). De la même façon, dans l'étude de *Joly et al.* ayant porté sur une cohorte de sujets âgés de 80 ans et plus et présentant une IRT définie par une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, les 37 patients en traitement

conservateur avaient été référés plus tardivement au néphrologue et étaient caractérisés par une proportion plus fréquente de diabète, un score de Karnofsky plus faible et un isolement social plus fréquent par rapport aux 107 sujets en dialyse (56). Aucune différence n'avait cependant été mise en évidence entre les 2 groupes concernant les comorbidités associées à la MRC et leur nombre, en dehors du diabète.

L'âge avancé représente donc toujours un obstacle à la mise en place d'un traitement de suppléance rénale même si l'on pourrait penser que l'âge physiologique pourrait être plus décisif par rapport à l'âge chronologique chez nos patients âgés. Cependant, l'inclusion de l'indice de Karnofsky dans le modèle de régression logistique de *Smith et al.*, reflet de l'âge physiologique des patients, pourrait aider à prendre en compte cette donnée, dans l'hypothèse d'avoir étudié l'absence de corrélation entre ces 2 variables (58). Aucune différence concernant l'âge des 2 groupes de patients n'a été mise en évidence dans l'étude de *Joly et al.* étant donné l'exclusion de la tranche d'âge des 70 – 80 ans (56).

Le score de sévérité des comorbidités associées à la MRC (incluant les cardiopathies, AOMI, AVC, maladies respiratoires chroniques, cancers et cirrhoses) dans l'étude de *Smith et al.* n'apparaissait pas quant à lui comme significativement associé à ce choix (58). La variable « nombre total de comorbidités », qui se rapproche de celle de *Smith et al.*, et reflétant l'état de santé global de nos patients n'était pas non plus un facteur prédictif de ce choix dans notre étude et dans celle de *Joly et al.* (56).

Malheureusement, nous n'avons pu inclure dans notre étude de données concernant le niveau de dépendance des patients et leur capacité fonctionnelle qui semblent être des facteurs décisionnels importants dans le choix de traitement conservateur ou non, apparaissant même plus importants que les autres processus pathologiques associés à la MRC. Il aurait été également intéressant d'étudier l'impact du statut nutritionnel des patients, de leur environnement social (isolement familial ou non), de leur lieu de vie (à domicile, en maison de retraite) et de la présence de troubles cognitifs. Ces facteurs, déjà décrits pour influencer sur le devenir et l'issue de la MRC ainsi que sur le type de traitement de l'IRT proposé, pourraient avoir un impact péjoratif plus important chez nos patients âgés aux comorbidités multiples (42, 50, 56, 63).

Dans l'étude de *Smith et al.* (58), chaque comorbidité n'a pas été étudiée séparément, comme facteur prédictif indépendant, à la différence de notre étude, où de façon attendue, la présence d'un antécédent de néoplasie apparaît comme un facteur important de choix d'un traitement conservateur. De la même façon et même si les résultats n'apparaissent pas significatifs dans notre étude, éventuellement expliquer par un manque de puissance dû à un effectif faible, la présence d'un diabète et d'une maladie respiratoire chronique à T0 semble augmenter le « risque » de choix de traitement conservateur d'un facteur 2,21 et 3,59, respectivement. L'hypothèse apportée quant au fait que ces comorbidités influencent la décision de traitement conservateur est, qu'en étant déjà responsables d'une réduction de la durée de vie des patients, la question du bénéfice à proposer un traitement de suppléance rénale susceptible d'altérer fortement leur qualité de fin de vie se pose inévitablement.

L'ensemble de ces données confirme que le choix des patients pour l'un ou l'autre traitement est évidemment fortement influencé par leur évaluation médicale.

Une variable prise en compte par notre étude, mais pas par celle de *Smith et al.*, est la durée de suivi néphrologique jusqu'à l'arrivée au stade de l'IRT, déjà connue pour avoir un impact sur le type d'issues après mise en place de la dialyse (45, 53, 55). Nous avons émis l'hypothèse qu'elle pourrait influencer le choix du type de traitement de l'IRT en particulier dans une cohorte de sujets âgés. Nous avons ainsi remarqué que même si aucune association significative ( $p = 0,0834$ ) n'a été mise en évidence, la probabilité d'avoir un traitement conservateur semble plus élevée si la durée de suivi est très faible de moins de 3 mois ou au contraire très longue de plus de 5 ans, avec un risque multiplié par 3,07 et 3,60, respectivement. La 1<sup>ère</sup> situation était attendue, une durée de suivi très courte étant responsable d'une préparation à la dialyse plus difficile et ayant empêché une prise en charge appropriée des autres comorbidités associées à la MRC, dont la sévérité influence souvent sur la décision de non dialyse. La 2<sup>ème</sup> situation est quant à elle moins attendue mais pourrait s'expliquer par le fait qu'une durée de suivi prolongée impliquerait un groupe de patients d'âges plus avancés et aurait laissé le temps à la multiplication des comorbidités, devenant un frein à la mise en dialyse.

Il est important de signaler l'existence de plusieurs biais dans cette sous-étude, ayant tous pu conduire à minimiser les différences entre les 2 groupes de patients. Ils comprennent d'une part l'exclusion des 20 patients pour lesquels une décision de suppléance rénale a été actée mais non encore débutée à la date de fin de l'étude, soit du fait de décès avant initiation du

traitement (n = 6), soit du fait de symptômes urémiques encore non majeurs. Ces patients, qui auraient pu être classés dans le groupe en traitement de suppléance, sont en effet caractérisés par un faible nombre total de comorbidités, un faible pourcentage de diabète, et un âge moins élevé. L'exclusion de ces patients a donc pu entraîner un léger biais allant dans le sens d'une sous-estimation des OR obtenus, en ôtant les patients "en meilleure santé" du groupe dans lequel on trouve déjà les patients dont l'état de santé semble meilleur.

D'autre part, le fait de ne disposer des variables qu'à la date définie du T0 a pu également entraîner un biais puisqu'une partie des patients a pu développer des comorbidités durant le suivi. Cependant, il n'y a pas de raison apparente pour qu'un groupe de patients en développe plus que l'autre si ce n'est que la durée moyenne de suivi entre la date d'entrée dans l'étude (T0) et l'arrivée au stade de l'IRT était un peu plus longue chez les patients recevant un traitement conservateur. Dans ce cas, ce biais tendrait une nouvelle fois à sous-estimer les OR obtenus puisque l'on sous-estimerait d'avantage le nombre de diabètes, néoplasies, maladies respiratoires chroniques dans le groupe de ceux ayant un traitement conservateur, groupe déjà connu pour présenter d'avantage ces événements.

Pour finir, dans cette étude, sans être faible, le nombre d'individus n'est pas non plus très important. Or, plusieurs variables sont à la limite de la significativité statistique (durée de suivi, diabète, maladies respiratoires chroniques). Cette étude mériterait donc d'être poursuivie en incluant davantage d'individus, ce qui augmenterait la puissance statistique et des différences significatives pourraient probablement être mises en évidence notamment pour la durée de suivi que nous avons été obligée de couper en plusieurs classes pour bien rendre compte de la relation non linéaire.

Au vue de ces données, le choix du type de traitement de l'IRT, entre traitement conservateur et traitement de suppléance rénale, chez les sujets âgés voire très âgés, fait donc appel aux bénéfices et aux inconvénients attendus, pour ce sous-groupe de patients poly-pathologiques, souvent dépendants et dont l'espérance de vie est déjà réduite, en terme de survie et de qualité de vie au décours de ce choix.

Dans une petite cohorte italienne publiée par *De Biase et al.* en 2008, parmi les 11 patients pour lesquels un traitement conservateur avait été mis en place, caractérisés par un nombre de

comorbidités plus élevée et des capacités physiques plus réduites par rapport à un groupe apparié sur l'âge de patients en hémodialyse, leur qualité de vie, évaluée par questionnaire standardisé et validé sur une durée moyenne de suivi de 14,9 mois, avait été estimée comme restant satisfaisante, en particulier sur le plan social et de leur capacité mentale (89).

*Carson et al.* ont comparé le devenir, en termes de survie, fréquence des hospitalisations et lieux des décès, de 202 patients âgés de 70 ans et plus et ayant atteint le stade de l'IRT, et en fonction du choix du type de traitement de l'IRT (traitement conservateur (n = 29) ou traitement de suppléance rénale (n = 173)) (90). De façon attendue, la médiane de survie était plus faible dans le groupe en traitement conservateur (13,9 mois [2 - 44] contre 37,8 mois [0 - 106] ;  $p < 0,01$ ), avec une probabilité de décès plus élevée à domicile ou en maison de retraite (OR 4,14 ; IC 95% = 1,67 à 10,25). Cependant, la fréquence des hospitalisations était plus élevée dans le groupe en traitement de suppléance rénale ((0.069 [IC 95% = 0.068 à 0.070]) contre 0.043 [IC 95% = 0.040 à 0.047] nombre de jours d'hospitalisations/nombre de patient-jours vivants). Au vu de cette étude, il semble exister une balance entre d'un côté le traitement conservateur où les patients semblent passer moins de temps à l'hôpital avec une qualité de vie attendue pouvant être correcte si les symptômes liés à l'IRT sont contrôlés mais une médiane de survie plus faible et de l'autre côté le traitement de suppléance rénale, en particulier l'hémodialyse, où les patients se rendent 3 fois par semaine à l'hôpital et semblent plus souvent hospitalisés au prix d'une médiane de survie meilleure. La décision finale du choix du type de traitement de l'IRT doit donc rester en partie individuelle, s'appuyant sur ce que le patient âgé peut et est prêt à supporter/tolérer pour avoir une qualité de fin de vie acceptable.

Dans l'étude française de *Joly et al.*, la médiane de survie dans le groupe de patients dialysés (n = 107) était de 28,9 mois (IC 95% = 24 - 38) contre 8,9 mois (IC 95% = 4 - 10) dans le groupe en traitement palliatif (n = 37) ( $p < 0,0001$ ). Les taux de survie à 12 et 24 mois étaient respectivement de 73,6% et 60% contre 29% et 15%, respectivement dans ces 2 groupes (56).

Dans notre étude, parmi les 176 patients ayant atteint le stade de l'IRT et pour lesquels soit un traitement conservateur était proposé, soit un traitement de suppléance rénale était débuté, le principal facteur associé à la survie était le type de traitement de l'IRT mis en place. En effet, les patients en traitement conservateur (n = 69) présentaient, comme dans l'étude de *Carson et al.* et de *Joly et al.*, un risque de décès significativement plus élevé comparativement aux

patients en traitement de suppléance rénale (n = 107), multiplié par 6,89 (IC 95% = [3.57-13.27] ; p < 0,0001), ajusté sur les autres variables incluses dans notre modèle final, connues pour être de potentiels facteurs de confusion, à savoir l'âge à T0, l'existence d'antécédents de néoplasies, maladies respiratoires chroniques, coronaropathie, diabète, et insuffisance cardiaque, le nombre total de comorbidités, qui n'étaient pas prédictifs des décès, et les niveaux de MDRD et de protéinurie à T0. Cependant, on ne peut exclure que d'autres facteurs de confusion, non étudiés dans cette étude et différenciant ces 2 groupes de patients, peuvent avoir joué un rôle sur la survie des patients, comme c'était le cas pour l'étude précédente, tels que le niveau d'isolement social, les capacités physiques et mentales des patients, l'état nutritionnel,...

Dans l'étude de *Murtagh et al.*, de 129 patients âgés de 75 ans et plus avec une MRC de stade 5, les 2 seules variables qui apparaissaient comme prédictives de la survie en analyse multivariée étaient la modalité de traitement de l'IRT (la dialyse diminuant le risque de décès) (HR = 2,937; p = 0,001) comme dans notre étude, et la présence d'une maladie cardiaque ischémique avérée (HR = 0,554 ; p = 0,023), ne ressortant pas comme significative dans notre étude (59).

Nous n'avons pas recherché dans notre analyse s'il existait des facteurs prédictifs indépendants du risque de décès dans chacun des 2 sous-groupes de patients, en traitement conservateur et en traitement de suppléance rénale. Cette donnée a cependant déjà été étudiée précédemment et semble intéressante toujours dans le but de proposer le traitement de l'IRT qui correspondra le mieux à chaque patient et ses caractéristiques.

Dans l'étude de *Ellam et al.*, parmi une cohorte de 69 patients suivis pour une MRC de stade 5 en traitement conservateur et dont l'âge médian était de 80 ans, 90% (n = 62) sont décédés au cours de la période de l'étude (91). De façon attendue, la survie médiane des patients en traitement conservateur était meilleure s'ils avaient été adressés avant le stade de l'IRT (32 mois contre 15 mois ; p = 0,025) et si leur état nutritionnel était meilleur au début de l'étude (définie par un niveau d'albuminémie supérieur à 35 g/l ; 27 mois contre 18 mois ; p = 0,01). Ces 2 facteurs ont été également largement décrits comme prédictifs du devenir des patients en dialyse. L'âge des patients (supérieur ou égal ou inférieur à 80 ans), les niveaux de pression artérielle systolique et diastolique (inférieur à 140/90 mmHg) et d'hémoglobémie étaient par contre non associés à la survie dans cette étude.

Dans l'étude de *Joly et al.*, les variables significativement associées en analyse multivariée au risque de décès étaient en effet au cours de la 1<sup>ère</sup> année de dialyse, l'existence d'un mauvais

état nutritionnel (défini par un IMC bas), d'une dépendance fonctionnelle, le fait d'avoir été adressé tardivement (moins de 4 mois) au néphrologue, et au-delà d'un an, uniquement la présence d'une maladie vasculaire athéromateuse périphérique (56). Le nombre total de comorbidités associées à la MRC n'avait pas été mis en évidence comme l'une de ces variables.

Enfin, dans l'étude de *Murtagh et al.*, précédemment citée, les taux de survie à 1 an et 2 ans étaient significativement supérieurs dans le groupe de patients dialysés (n = 52) par rapport au groupe en traitement palliatif (n = 77), respectivement de 84% et 76% et de 68 et 47% (59). Il est cependant intéressant de noter que cet avantage de survie disparaissait entre les 2 groupes, si n'étaient pris en compte que les patients présentant un score de sévérité des comorbidités élevé supérieur à 2 ou ceux présentant une cardiopathie ischémique.

Pour finir, il est intéressant de noter que dans les 2 sous-groupes de patients en traitement de suppléance rénale et en traitement conservateur, la principale cause de décès était représentée respectivement par les infections (36%) et l'IRT elle-même (47,06%), suivie dans les 2 cas par les causes cardiovasculaires puis les cancers. Ces données sont proches de celles de l'étude de *Joly et al.*, où 60% des causes de décès étaient également attribués à l'urémie ou à l'œdème pulmonaire témoin d'une inflation hydrosodée non contrôlée dans le groupe de patients en traitement conservateur, avec une proportion de décès de 88,4% contre 60,4% dans le groupe en dialyse, majoritairement de causes cardiovasculaires et de cancers (56).

D'après le dernier rapport du registre REIN de 2011, les causes de décès tout âge confondu parmi les patients prévalents en dialyse en France étaient principalement d'origine cardiovasculaire (27%) (par infarctus du myocarde, autres cardiopathies ischémiques, cardiopathie hypertensive, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, maladies cérébro-vasculaires, embolie pulmonaire, autres maladies de l'appareil circulatoire) puis par maladies infectieuses (12%) et cancers (10%).

En regard de l'ensemble de ces données, il apparaît que, même chez les sujets âgés, la mise en place d'un traitement de suppléance rénale offre inévitablement un avantage de survie par rapport aux patients en traitement conservateur. Cependant, une fine sélection des patients âgés candidats au traitement de suppléance rénale ou au traitement conservateur semble importante, pour ne pas proposer par excès l'un ou l'autre traitement, uniquement en fonction de l'âge des patients. Le bénéfice, en terme de survie, a initié un traitement de suppléance

rénale par rapport à un traitement conservateur chez une personne âgée, poly-pathologique, adressée tardivement au néphrologue, présentant déjà un mauvais état nutritionnel, et souffrant éventuellement d'une cardiopathie ischémique semble faible comparativement à l'impact de ce traitement sur la qualité de vie.

Même si la prise en charge de l'IRT chez les sujets âgés est une situation devenant particulièrement fréquente, les patients de cette classe d'âge avancé ont été souvent caractérisés comme ayant un risque compétitif de décès supérieur à celui de l'arrivée au stade de l'IRT voire de mise en dialyse (47, 49). Ce risque ne doit donc pas être négligé.

Dans notre étude, 29,49% (n = 238) des 807 patients sont décédés au cours du suivi, comparativement au 196 patients (24,29%) arrivés au stade de l'IRT. Il est intéressant de noter que d'une part la majorité des décès (n = 156 soit 65,55%) sont survenus avant l'arrivée au stade de l'IRT et d'autre part que les 3 principales causes de décès sont d'origine cardiovasculaire chez 31,09% des patients (n = 74), d'origine infectieuse chez 20,59% des patients (n = 50) et d'origine néoplasique chez 13,87% des patients (n = 33). La cause de décès était rapportée comme en lien direct avec l'IRT chez seulement 11,34% des patients (n = 27).

Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. Dans une étude de *Roderick et al.*, réalisée en Grande Bretagne sur une cohorte de 13177 sujets âgés de 75 ans et plus suivis pour une MRC, 58% des patients sont décédés au cours d'une médiane de suivi de 7,3 ans, de causes cardiovasculaires dans 42% des cas (51). Ce risque de décès de toute cause et d'origine cardiovasculaire augmentait par ailleurs graduellement avec la dégradation de la fonction rénale, en particulier en-dessous de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de DFG estimé.

Ces données reflètent l'importance de ne pas négliger la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires associées à la MRC chez les sujets âgés, ces derniers décédant plus du fait de leur pathologie cardiovasculaire que de leur MRC. La proportion importante des causes de décès d'origine infectieuse ou néoplasique pourrait s'expliquer par un système immunitaire devenant moins efficace chez les personnes âgées et dénutries. La prévalence élevée d'autres facteurs de risque, tels que le diabète et certaines infections virales, pourrait être également impliquée.

Alors que nous avons déjà évoqué certains biais au sein de chaque sous-étude, il est important de souligner certaines limites plus générales associées à cette étude.

Son caractère rétrospectif et monocentrique et l'absence d'appariement à un groupe contrôle en diminuent évidemment la puissance et la qualité, notamment concernant les données disponibles. Le recueil des variables intéressantes au sein de notre base de données DIVA-NEPH étant loin d'être exhaustif, les analyses statistiques ont dû être réalisées en excluant certains patients, réduisant ainsi l'effectif total de la population d'étude, ou au contraire certaines variables pourtant connues pour être importantes dans la littérature, telles que l'IMC et l'albuminémie. Il serait intéressant de pouvoir compléter ces données pour les associer à une nouvelle analyse, voire d'en intégrer de nouvelles qui ont également été décrites comme potentiellement associées au devenir des sujets âgés présentant une MRC et au type de traitement de l'IRT qui leur est proposé, telles que la présence de troubles cognitifs ou démence, les degrés de dépendance et d'isolement social. L'objectif serait en parallèle de tenter d'améliorer l'utilisation et la qualité de la base de données DIVA-NEPH, afin de rendre les données accessibles aux études statistiques et épidémiologiques particulièrement importantes dans notre métier.

L'inclusion des patients des autres centres également enregistrés dans DIVA-NEPH aurait pu augmenter la puissance de cette étude mais le recueil et l'enregistrement des données n'ayant commencé que depuis 2010 voire 2011 à Saint-Nazaire, La Roche sur Yon, Colmar et Mulhouse (contre 2006 à Nantes soit un recul de 7 ans), nous avons préféré les exclure par risque de manque d'exhaustivité des données et de durées de suivi par conséquent encore courtes. De plus, regrouper des données concernant 2 populations distinctes de patients issus de 2 régions différentes de France, Les Pays de Loire et L'Alsace, et suivis dans des centres de néphrologie distincts où les profils de comorbidités des patients, les pratiques médicales et habitudes étaient fortement susceptibles de différer, ne semblait pas statistiquement approprié sauf s'il avait été possible de comparer et confronter ces 2 groupes de patients.

Par ailleurs, notre étude portant spécifiquement sur la cohorte de sujets âgés de 70 ans et plus suivis en consultation de néphrologie au CHU de Nantes pour une MRC au moins modérée, nos données ne peuvent être généralisées à la population générale de sujets âgés de 70 ans et plus non suivis en milieu spécialisé et aux autres services de néphrologie français ou non, où les pratiques, concernant la prise en charge de la MRC chez les sujets âgés, à tous les stades et en particulier au stade terminal, différent, étant donné le peu de recommandations existantes

pour cette classe d'âge. Notre étude peut cependant servir de points de départ à d'autres analyses et guider vers des pistes pour spécifier la prise en charge de la MRC chez les sujets âgés.

## **CONCLUSION**

Au vu de l'ensemble de ces résultats et données, l'accent doit être mis sur plusieurs points concernant la prise en charge des sujets âgés voire très âgés présentant une MRC.

Les recommandations concernant la prise en charge de la MRC tout âge confondu et récemment mises à jours par la HAS semblent être applicables à notre population de sujets âgés.

Le 1<sup>er</sup> objectif est de ne pas négliger la MRC du fait de l'âge avancé et de nombreuses comorbidités associées. Adresser les patients âgés au néphrologue dès l'arrivée au stade 3B de la MRC défini par un niveau de MDRD inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et surtout avant 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> semble être bénéfique. Cette prise en charge précoce va permettre la mise en place (voire la poursuite de la mise en place) des mesures de néphroprotection et de jouer sur les facteurs de risque connus d'évolution vers l'IRT mis en évidence dans cette étude pour en limiter l'issue : prescription de bloqueurs du système rénine-angiotensine, cependant parfois difficile dans cette classe d'âge, dès un niveau de protéinurie supérieur ou égal à 0,5 gr/24h ; supplémentation vitaminique et ferrique et prescription précoce d'ASE pour un objectif d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, chaque baisse du taux d'hémoglobine de 1 g/dl augmentant le risque d'IRT ; contrôle tensionnel pour un objectif de TAD inférieur à 90 mmHg avec peut-être un objectif moins strict concernant le niveau de TAS pour éviter la morbidité connue de l'hypotension orthostatique chez les sujets âgés. Les comorbidités associées à la MRC, notamment cardiovasculaires, dont le nombre est connu pour être particulièrement élevé chez les sujets âgés et également prédictif du risque d'IRT, sont un paramètre malheureusement non modulable déjà présent à la 1<sup>ère</sup> consultation néphrologique. Elles ne doivent cependant pas être négligées car la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité au sein de notre sous-groupe de sujets âgés suivis pour une MRC est d'origine cardiovasculaire, que ce soit avant ou après l'arrivée au stade de l'IRT.

L'objectif de cette prise en charge spécialisée relativement précoce sera également de sélectionner les patients considérés comme les plus à risque d'évoluer vers l'IRT pour les suivre de façon très rapprochée afin d'anticiper la décision et la mise en place d'un éventuel traitement de suppléance rénale ou au contraire conservateur. La transplantation rénale et la dialyse ne doivent plus être considérées comme des traitements exclusivement réservés aux sujets jeunes. Ces 2 techniques ont clairement montré un avantage de survie par rapport à la

mise en place d'un traitement conservateur dans notre étude et plusieurs autres études antérieures au sein du groupe des sujets âgés. Cependant, certains facteurs de décision doivent être pris en compte pour ne pas proposer à tort un traitement considéré comme « lourd » impactant de façon non négligeable sur la qualité de vie et sans réel gain d'espérance de vie. En effet, une prise en charge spécialisée tardive, un mauvais état nutritionnel, l'existence de lourdes comorbidités associées, notamment cardiovasculaires ou cognitives, un niveau d'autonomie très réduit et l'isolement social, notamment, semblent être des variables importantes à prendre en compte pour sélectionner les patients qui bénéficieront le plus de tel ou tel traitement et tenter de leur proposer la meilleure stratégie, en terme de survie mais aussi de qualité de vie dont l'appréciation reste cependant subjective, fonction des patients et de leur vécu. Une stratégie de décision multidisciplinaire, qui inclurait les néphrologues, le patient et sa famille en association à une évaluation plus globale par les gériatres, notamment des capacités physiques et cognitives, de l'état nutritionnel, du degré de dépendance et de l'entourage familial, pourrait être une approche plus standardisée à envisager.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Vanessa Bellamy et Catherine Beaumel. Division Enquêtes et études démographiques. Insee. Bilan démographique 2012. (Janvier 2013).
2. Blanpain Nathalie, Chardon Olivier. Division Enquêtes et études démographiques, Insee. Projections de population à l'horizon 2060. (Octobre 2010).
3. Crowe, Emily, David Halpin, Paul Stevens, and Guideline Development Group. "Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease: Summary of NICE Guidance." *BMJ* (2008): a1530.
4. Levey, Andrew S, Lesley A Stevens, and Josef Coresh. "Conceptual Model of CKD: Applications and Implications." *Am J Kidney D* (2009): S4–16.
5. National Kidney Foundation. "K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification." *Am J Kidney D* (2002): S1–266.
6. Coresh, Josef, Elizabeth Selvin, Lesley A Stevens, Jane Manzi, John W Kusek, Paul Eggers, Frederick Van Lente, and Andrew S Levey. "Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States." *JAMA* (2007): 2038–2047.
7. Cockcroft, D W, and M H Gault. "Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine." *Nephron* 16, no. 1 (1976): 31–41.
8. Levey, A S, J P Bosch, J B Lewis, T Greene, N Rogers, and D Roth. "A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: a New Prediction Equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." *Ann Internal Med* (1999): 461–470.
9. Haute Autorité de Santé / Service Évaluation des actes professionnels / décembre 2011 - Rapport albuminurie/créatininurie – Rapport d'évaluation.
10. Go, Alan S, Glenn M Chertow, Dongjie Fan, Charles E McCulloch, and Chi-yuan Hsu. "Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization." *N Engl J Med* (2004): 1296–1305.
11. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* (2000) : 11:A0828.
12. Lewis, J, L Agodoa, D Cheek, T Greene, J Middleton, D O'Connor, A Ojo, et al. "Comparison of Cross-sectional Renal Function Measurements in African Americans with Hypertensive Nephrosclerosis and of Primary Formulas to Estimate Glomerular Filtration Rate." *Am J Kidney D* (2001): 744–753.
13. Shemesh, O, H Golbetz, J P Kriss, and B D Myers. "Limitations of Creatinine as a Filtration Marker in Glomerulopathic Patients." *Kidney Int* (1985): 830–838.
14. Froissart, Marc, Jerome Rossert, Christian Jacquot, Michel Paillard, and Pascal Houillier. "Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function." *J Am Soc Nephrol* (2005): 763–773.
15. Stevens, Lesley A, Suying Li, Manjula Kurella Tamura, Shu-Cheng Chen, Joseph A Vassalotti, Keith C Norris, Adam T Whaley-Connell, George L Bakris, and Peter A McCullough. "Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)." *Am J Kidney D* (2011): S9–16.
16. Perrone, R D, N E Madias, and A S Levey. "Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts." *Clinical Chemistry* (1992): 1933–1953.
17. Butler, E A, and F V Flynn. "The Occurrence of Post-gamma Protein in Urine: a New Protein Abnormality." *J Clin Pathol* (1961): 172–178.
18. Simonsen, O, A Grubb, and H Thysell. "The Blood Serum Concentration of Cystatin C (gamma-trace) as a Measure of the Glomerular Filtration Rate." *Scand J Clin Lab Invest* (1985): 97–101.
19. Dhanidharka, Vikas R, Charles Kwon, and Gary Stevens. "Serum Cystatin C Is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function: a Meta-analysis." *Am J Kidney D* (2002): 221–226.
20. Roos, Juliana F, Jenny Doust, Susan E Tett, and Carl M J Kirkpatrick. "Diagnostic Accuracy of Cystatin C Compared to Serum Creatinine for the Estimation of Renal Dysfunction in Adults and Children--a Meta-analysis." *Clin Biochem* (2007): 383–391.
21. Pöge, U, T Gerhardt, B Stoffel-Wagner, H Palmedo, H U Klehr, T Sauerbruch, and R P Woitas. "Cystatin C-based Calculation of Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients." *Kidney Int* (2006): 204–210.

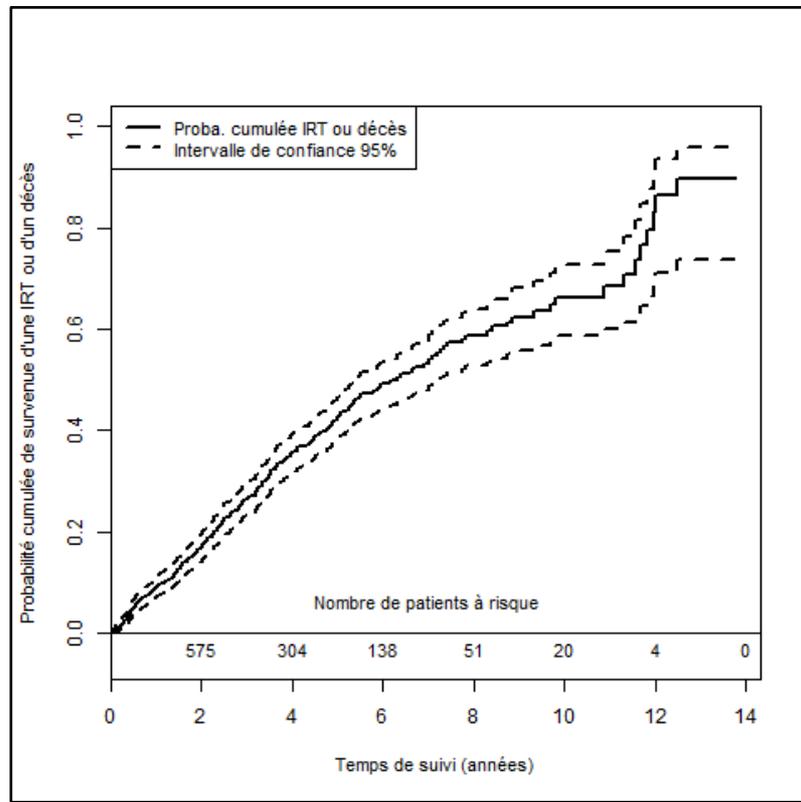
22. Oddoze, C, S Morange, H Portugal, Y Berland, and B Dussol. "Cystatin C Is Not More Sensitive Than Creatinine for Detecting Early Renal Impairment in Patients with Diabetes." *Am J Kidney D* (2001): 310–316.
23. Newman, D J, H Thakkar, E A Medcalf, M R Gray, and C P Price. "Use of Urine Albumin Measurement as a Replacement for Total Protein." *Clin Nephrol* (1995): 104–109.
24. Lamb, Edmund J, Finlay MacKenzie, and Paul E Stevens. "How Should Proteinuria Be Detected and Measured?" *Ann Clin Biochem* (2009): 205–217.
25. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Kunihiro Matsushita, Marije van der Velde, Brad C Astor, Mark Woodward, Andrew S Levey, Paul E de Jong, Josef Coresh, and Ron T Gansevoort. "Association of Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria with All-cause and Cardiovascular Mortality in General Population Cohorts: a Collaborative Meta-analysis." *Lancet* (2010): 2073–2081.
26. Levey, Andrew S, Paul E de Jong, Josef Coresh, Meguid El Nahas, Brad C Astor, Kunihiro Matsushita, Ron T Gansevoort, Bertram L Kasiske, and Kai-Uwe Eckardt. "The Definition, Classification, and Prognosis of Chronic Kidney Disease: a KDIGO Controversies Conference Report." *Kidney Int* (2011): 17–28.
27. Astor, Brad C, Kunihiro Matsushita, Ron T Gansevoort, Marije van der Velde, Mark Woodward, Andrew S Levey, Paul E de Jong, et al. "Lower Estimated Glomerular Filtration Rate and Higher Albuminuria Are Associated with Mortality and End-stage Renal Disease. A Collaborative Meta-analysis of Kidney Disease Population Cohorts." *Kidney Int* (2011): 1331–1340.
28. Hallan, Stein I, Ketil Dahl, Cecilia M Oien, Diana C Grootendorst, Arne Aasberg, Jostein Holmen, and Friedo W Dekker. "Screening Strategies for Chronic Kidney Disease in the General Population: Follow-up of Cross Sectional Health Survey." *BMJ* (2006): 1047.
29. Zhang, Qiu-Li, and Dietrich Rothenbacher. "Prevalence of Chronic Kidney Disease in Population-based Studies: Systematic Review." *BMC Public Health* (2008): 117.
30. Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Epidémiologie des maladies rénales chroniques. *Néphrologie* (2005): 139-57.
31. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *Presse Med* (2007): 1811-21.
32. Rapport Annuel 2010 du registre REIN. Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie. France.
33. Stel, Vianda S, Moniek W M van de Luijngaarden, Christoph Wanner, Kitty J Jager, and on behalf of the European Renal Registry Investigators. "The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Précis." *Nephrol Dial Transplant* (2011): 1–13.
34. United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report : Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010. [www.usrds.org](http://www.usrds.org)
35. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. La Maladie Rénale Chronique chez l'adulte. Février 2012.
36. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. January 2013.
37. Stengel, Benedicte, Marie Metzger, Marc Froissart, Muriel Rainfray, Claudine Berr, Christophe Tzourio, and Catherine Helmer. "Epidemiology and Prognostic Significance of Chronic Kidney Disease in the Elderly--the Three-City Prospective Cohort Study." *Nephrol Dial Transplant* (2011): 3286–3295.
38. Rowe, J W, R Andres, J D Tobin, A H Norris, and N W Shock. "The Effect of Age on Creatinine Clearance in Men: a Cross-sectional and Longitudinal Study." *J Gerontol* (1976): 155–163.
39. Lindeman, R D, J Tobin, and N W Shock. "Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age." *J Am Geriatr Soc* (1985): 278–285.
40. Weinstein, Jessica R, and Sharon Anderson. "The Aging Kidney: Physiological Changes." *Adv Chronic Kidney Dis* (2010): 302–307.
41. Flamant, Martin, Henri Boulanger, Hiba Azar, and François Vrtovsnik. "[Plasma creatinine, Cockcroft and MDRD: validity and limitations for evaluation of renal function in chronic kidney disease]." *Presse Med* (2010): 303–311.
42. Gill, Jagbir, Rhonda Malyuk, Ognjenka Djurdjev, and Adeera Levin. "Use of GFR Equations to Adjust Drug Doses in an Elderly Multi-ethnic Group--a Cautionary Tale." *Nephrol Dial Transplant* (2007): 2894–2899.
43. Carbonnel, C, V Seux, V Pauly, C Oddoze, C Roubicek, J R Larue, X Thirion, J Soubeyrand, and F Retornaz. "[Estimation of the glomerular filtration rate in elderly inpatients: comparison of four methods]." *Rev Med Interne* (2008): 364–369.

44. Shlipak, Michael G, Mark J Sarnak, Ronit Katz, Linda F Fried, Stephen L Seliger, Anne B Newman, David S Siscovick, and Catherine Stehman-Breen. "Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events Among Elderly Persons." *N Engl J Med* (2005): 2049–2060.
45. Jones, Chris, Paul Roderick, Scott Harris, and Mary Rogerson. "Decline in Kidney Function before and after Nephrology Referral and the Effect on Survival in Moderate to Advanced Chronic Kidney Disease." *Nephrol Dial Transplant* (2006): 2133–2143.
46. El-Ghoul, Balsam, Caroline Elie, Tarek Sqalli, Paul Jungers, Michel Daudon, Jean-Pierre Grünfeld, Philippe Lesavre, and Dominique Joly. "Nonprogressive Kidney Dysfunction and Outcomes in Older Adults with Chronic Kidney Disease." *J Am Geriatr Soc* (2009): 2217–2223.
47. Hemmelgarn, B R, J Zhang, B J Manns, M Tonelli, E Larsen, W A Ghali, D A Southern, K McLaughlin, G Mortis, and B F Culleton. "Progression of Kidney Dysfunction in the Community-dwelling Elderly." *Kidney Int* (2006): 2155–2161.
48. Foley, Robert N, Anne M Murray, Shuling Li, Charles A Herzog, A Marshall McBean, Paul W Eggers, and Allan J Collins. "Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999." *J Am Soc Nephrol* (2005): 489–495.
49. O'Hare, Ann M, Andy I Choi, Daniel Bertenthal, Peter Bacchetti, Amit X Garg, James S Kaufman, Louise C Walter, et al. "Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease." *J Am Soc Nephrol* (2007): 2758–2765.
50. Couchoud, Cécile, Olivier Moranne, Luc Frimat, Michel Labeuw, Vincent Allot, and Bénédicte Stengel. "Associations Between Comorbidities, Treatment Choice and Outcome in the Elderly with End-stage Renal Disease." *Nephrol Dial Transplant* (2007): 3246–3254.
51. Roderick, Paul J, Richard J Atkins, Liam Smeeth, Adrian Mylne, Dorothea D M Nitsch, Richard B Hubbard, Christopher J Bulpitt, and Astrid E Fletcher. "CKD and Mortality Risk in Older People: a Community-based Population Study in the United Kingdom." *Am J of Kidney D* (2009): 950–960.
52. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'activité de prélèvement et de greffe rénale en France. Année 2011.
53. Stroupe, Kevin T, Michael J Fischer, James S Kaufman, Ann M O'Hare, Min-Woong Sohn, Margaret M Browning, Zhiping Huo, and Denise M Hynes. "Predialysis Nephrology Care and Costs in Elderly Patients Initiating Dialysis." *Med Care* (2011): 248–256.
54. De Jager, Dinanda J, Nora Voormolen, Raymond T Krediet, Friedo W Dekker, Elisabeth W Boeschoten, Diana C Grootendorst, and NECOSAD Study Group. "Association Between Time of Referral and Survival in the First Year of Dialysis in Diabetics and the Elderly." *Nephrol Dial Transplant* (2011): 652–658.
55. Jungers, Paul, Dominique Joly, Thao Nguyen-Khoa, Nadya Mothu, Nader Bassilios, and Jean-Pierre Grünfeld. "[Continued late referral of patients with chronic kidney disease. Causes, consequences, and approaches to improvement]." *Presse Med* (2006): 17–22.
56. Joly, Dominique, Dany Anglicheau, Corinne Alberti, Anh-Thu Nguyen, Malik Touam, Jean-Pierre Grünfeld, and Paul Jungers. "Octogenarians Reaching End-stage Renal Disease: Cohort Study of Decision-making and Clinical Outcomes." *J Am Soc Nephrol* (2003): 1012–1021.
57. Chandna, S M, J Schulz, C Lawrence, R N Greenwood, and K Farrington. "Is There a Rationale for Rationing Chronic Dialysis? A Hospital Based Cohort Study of Factors Affecting Survival and Morbidity." *BMJ* (1999): 217–223.
58. Smith, Carolyn, Maria Da Silva-Gane, Shahid Chandna, Paul Warwicker, Roger Greenwood, and Ken Farrington. "Choosing Not to Dialyze: Evaluation of Planned Non-dialytic Management in a Cohort of Patients with End-stage Renal Failure." *Nephron Clin Pract* (2003): c40–46.
59. Murtagh, Fliss E M, James E Marsh, Paul Donohoe, Nasirul J Ekbal, Neil S Sheerin, and Fiona E Harris. "Dialysis or Not? A Comparative Survival Study of Patients over 75 Years with Chronic Kidney Disease Stage 5." *Nephrol Dial Transplant* (2007): 1955–1962.
60. Schwenger, Vedat, Christian Morath, Alex Hofmann, Oskar Hoffmann, Martin Zeier, and Eberhard Ritz. "Late Referral--a Major Cause of Poor Outcome in the Very Elderly Dialysis Patient." *Nephrol Dial Transplant* (2006): 962–967.
61. Russell, J D, M L Beecroft, D Ludwin, and D N Churchill. "The Quality of Life in Renal Transplantation--a Prospective Study." *Transplantation* (1992): 656–660.

62. Wolfe, R A, V B Ashby, E L Milford, A O Ojo, R E Ettenger, L Y Agodoa, P J Held, and F K Port. "Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant." *N Engl J Med* (1999): 1725–1730.
63. Bayat, Sahar, Michèle Kessler, Serge Briançon, and Luc Frimat. "Survival of Transplanted and Dialysed Patients in a French Region with Focus on Outcomes in the Elderly." *Nephrol Dial Transplant* (2010): 292–300.
64. Rao, Panduranga S, Robert M Merion, Valarie B Ashby, Friedrich K Port, Robert A Wolfe, and Liise K Kayler. "Renal Transplantation in Elderly Patients Older Than 70 Years of Age: Results from the Scientific Registry of Transplant Recipients." *Transplantation* (2007): 1069–1074.
65. Winkelmayr, Wolfgang C, Jun Liu, Glenn M Chertow, and Manjula Kurella Tamura. "Predialysis Nephrology Care of Older Patients Approaching End-stage Renal Disease." *Arch Intern Med* (2011): 1371–1378.
66. O'Hare, Ann M. "The Management of Older Adults with a Low eGFR: Moving Toward an Individualized Approach." *Am J of Kidney D* (2009): 925–927.
67. Locatelli, F, and P Pozzoni. "Chronic Kidney Disease in the Elderly: Is It Really a Premise for Overwhelming Renal Failure?" *Kidney Int* (2006): 2118–2120.
68. Hariharan, S, M A McBride, L E Bennett, and E P Cohen. "Risk Factors for Renal Allograft Survival from Older Cadaver Donors." *Transplantation* (1997): 1748–1754.
69. Wolf-Maier, Katharina, Richard S Cooper, José R Banegas, Simona Giampaoli, Hans-Werner Hense, Michel Joffres, Mika Kastarinen, et al. "Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States." *JAMA* (2003): 2363–2369.
70. Shebl, Fatma M, Joan L Warren, Paul W Eggers, and Eric A Engels. "Cancer Risk Among Elderly Persons with End-stage Renal Disease: a Population-based Case-control Study." *BMC Nephrol* (2012): 65.
71. Wong, Germaine, Andrew Hayen, Jeremy R Chapman, Angela C Webster, Jie Jin Wang, Paul Mitchell, and Jonathan C Craig. "Association of CKD and Cancer Risk in Older People." *J Am Soc Nephrol* (2009): 1341–1350.
72. Taal, M W, and B M Brenner. "Predicting Initiation and Progression of Chronic Kidney Disease: Developing Renal Risk Scores." *Kidney Int* (2006): 1694–1705.
73. Jafar, T H, P C Stark, C H Schmid, M Landa, G Maschio, C Marcantoni, P E de Jong, et al. "Proteinuria as a Modifiable Risk Factor for the Progression of Non-diabetic Renal Disease." *Kidney Int* (2001): 1131–1140.
74. Iseki, K, C Iseki, Y Ikemiya, and K Fukiyama. "Risk of Developing End-stage Renal Disease in a Cohort of Mass Screening." *Kidney Int* (1996): 800–805.
75. Zoja, Carla, Ariela Benigni, and Giuseppe Remuzzi. "Cellular Responses to Protein Overload: Key Event in Renal Disease Progression." *Curr Opin Nephrol Hypertens* (2004): 31–37.
76. Fox, Caroline S, Martin G Larson, Eric P Leip, Bruce Culleton, Peter W F Wilson, and Daniel Levy. "Predictors of New-onset Kidney Disease in a Community-based Population." *JAMA* (2004): 844–850.
77. Haroun, Melanie K, Bernard G Jaar, Sandra C Hoffman, George W Comstock, Michael J Klag, and Josef Coresh. "Risk Factors for Chronic Kidney Disease: a Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland." *J Am Soc Nephrol* (2003): 2934–2941.
78. Hsu, Chi-yuan, Charles E McCulloch, Jeanne Darbinian, Alan S Go, and Carlos Iribarren. "Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease." *Arch Intern Med* (2005): 923–928.
79. Hunsicker, L G, S Adler, A Caggiula, B K England, T Greene, J W Kusek, N L Rogers, and P E Teschan. "Predictors of the Progression of Renal Disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study." *Kidney Int* (1997): 1908–1919.
80. Kovesdy, C P, B K Trivedi, K Kalantar-Zadeh, and J E Anderson. "Association of Anemia with Outcomes in Men with Moderate and Severe Chronic Kidney Disease." *Kidney Int* (2006): 560–564.
81. McClellan, William M, Robert D Langston, and Rodney Presley. "Medicare Patients with Cardiovascular Disease Have a High Prevalence of Chronic Kidney Disease and a High Rate of Progression to End-stage Renal Disease." *J Am Soc Nephrol* (2004): 1912–1919.
82. Hsu, Chi-yuan, Charles E McCulloch, Carlos Iribarren, Jeanne Darbinian, and Alan S Go. "Body Mass Index and Risk for End-stage Renal Disease." *Ann Intern Med* (2006): 21–28.
83. Iseki, Kunitoshi, Yoshiharu Ikemiya, Taku Inoue, Chiho Iseki, Kozen Kinjo, and Shuichi Takishita. "Significance of Hyperuricemia as a Risk Factor for Developing ESRD in a Screened Cohort." *Am J Kidney D* (2004): 642–650.

84. Evans, Marie, Jon P Fryzek, Carl-Gustaf Elinder, Sarah S Cohen, Joseph K McLaughlin, Olof Nyrén, and C Michael Fored. "The Natural History of Chronic Renal Failure: Results from an Unselected, Population-based, Inception Cohort in Sweden." *Am J Kidney D* (2005): 863–870.
85. Kasiske, Bertram L, Charles B Cangro, Sundaram Hariharan, Dondald E Hricik, Ronald H Kerman, David Roth, David N Rush, Miguel A Vazquez, Matthew R Weir, and American Society of Transplantation. "The Evaluation of Renal Transplantation Candidates: Clinical Practice Guidelines." *Am J Transplant* (2001): 3–95.
86. Gill, John S, Marcello Tonelli, Nathan Johnson, Bryce Kiberd, David Landsberg, and Brian J G Pereira. "The Impact of Waiting Time and Comorbid Conditions on the Survival Benefit of Kidney Transplantation." *Kidney Int* (2005): 2345–2351.
87. Albugami, Meteb M, Romuald Panek, Steven Soroka, Karthik Tennankore, and Bryce A Kiberd. "Access to Kidney Transplantation: Outcomes of the Non-referred." *Transplant Res* (2012): 22.
88. Hemmelgarn, Brenda R, Matthew T James, Braden J Manns, Ann M O'Hare, Paul Muntner, Pietro Ravani, Robert R Quinn, et al. "Rates of Treated and Untreated Kidney Failure in Older Vs Younger Adults." *JAMA* (2012): 2507–2515.
89. De Biase, Vincenzo, Olga Tobaldini, Claudia Boaretti, Cataldo Abaterusso, Nicoletta Pertica, Carmelo Loschiavo, Gaetano Trabucco, Antonio Lupo, and Giovanni Gambaro. "Prolonged Conservative Treatment for Frail Elderly Patients with End-stage Renal Disease: The Verona Experience." *Nephrol Dial Transplant* (2008): 1313–1317.
90. Carson, Rachel C, Maciej Juszcak, Andrew Davenport, and Aine Burns. "Is Maximum Conservative Management an Equivalent Treatment Option to Dialysis for Elderly Patients with Significant Comorbid Disease?" *Clin J Am Soc Nephrol* (2009): 1611–1619.
91. Ellam, T, M El-Kossi, K C Prasanth, M El-Nahas, and A Khwaja. "Conservatively Managed Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease--outcomes from a Single Center Experience." *QJM* (2009):

**Annexe 1.** Représentation de la probabilité cumulée de survenue d'une IRT ou d'un décès au cours de la durée de suivi de l'étude parmi les 775 patients inclus. 32 patients exclus car présentant à l'inclusion un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui est un des 2 événements étudiés.



IRT : Insuffisance Rénale Terminale

**Annexe 2.** Résultat du modèle de Cox multivarié, sans censure des décès et concernant l'étude des variables associées à l'arrivée au stade de l'IRT ou à la survenue de décès (n = 586). 189 patients exclus du fait de données manquantes et 32 autres patients exclus car présentant à l'inclusion un DFG estimé par la formule MDRD déjà inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, c'est-à-dire une IRT, qui est un des 2 événements étudiés. Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives.

	RR	IC 95%	p.value
<b>Hémoglobinémie (en g/dl)</b>	0.78	[0.71-0.85]	< 0.0001
<b>DFG estimé (MDRD &lt; 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vs. ≥ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	2.80	[2.39-4.31]	< 0.0001
<b>Protéinurie (≥ 0.5 gr/24h vs. &lt; 0.5 gr/24h)</b>	3.21	[2.39-4.31]	< 0.0001
<b>Nombre de comorbidités (3 ou plus vs. moins de 3)</b>	1.47	[1.04-2.07]	0.0298
<b>Troubles du rythme cardiaque</b>	1.20	[0.87-1.67]	0.2721
<b>Niveau de TAD (≥90 mmHg vs. &lt;90 mmHg)</b>	1.25	[0.88-1.78]	0.2193
<b>Niveau de TAS (≥140 mmHg vs. &lt;140 mmHg)</b>	0.80	[0.58-1.10]	0.1640
<b>Diabète</b>	1.46	[1.06-2.00]	0.0200
<b>Âge (≥ 80 ans vs. &lt; 80 ans)</b>	2.05	[1.52-2.77]	< 0.0001
<b>HTA</b>	0.55	[0.36-0.85]	0.0072

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HTA : Hypertension Artérielle ; TAD : Tension Artérielle Diastolique ; TAS : Tension Artérielle Systolique ; vs. : versus.

NOM : **CHAPAL**

PRENOM : **MARION**

**Titre de Thèse :** Etude descriptive du devenir et des modalités de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique chez les sujets âgés de 70 ans et plus - À propos d'une cohorte rétrospective issue du Service de Néphrologie du CHU de Nantes.

---

## RESUME

Une augmentation de prévalence de la maladie rénale chronique (MRC) a été constatée en France et dans le Monde, en particulier chez les sujets âgés, qui ne bénéficient actuellement d'aucune recommandation spécifique de prise en charge.

Notre étude monocentrique, rétrospective et observationnelle s'est intéressée aux modalités de prise en charge et aux devenir de 807 patients âgés de 70 ans et plus et suivis dans le service de Néphrologie du CHU de Nantes pour une MRC définie par un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Cent-quatre-vingt-seize patients (24,29%) ont atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT) et 238 patients (29,49%) sont décédés au cours de la durée de suivi de l'étude estimée à 56,80 ± 30,71 mois.

Six variables présentes à la date d'entrée dans l'étude ont été indépendamment associées au risque de survenue d'une IRT : un niveau de MDRD < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, un niveau de protéinurie ≥ 0,5 gr/24h, chaque baisse du taux d'hémoglobine d'1 g/dl, un nombre total de comorbidités associées à la MRC ≥ 3, un niveau de TAD ≥ 90 mmHg et l'absence de troubles du rythme cardiaque.

Parmi les 196 patients ayant atteint le stade de l'IRT, un traitement de suppléance rénale a été débuté chez 107 patients (54,59%) (hémodialyse : n = 86 (43,88%), dialyse péritonéale : n = 13 (6,63%), greffe rénale : n = 10 (5,10%)), alors qu'un traitement conservateur a été décidé pour 35,20% d'entre-eux (n = 69). Les patients âgés de 80 ans et plus et aux antécédents de néoplasies à la date d'entrée dans l'étude présentaient un risque de choix de traitement conservateur multiplié par 4,7 (p = 0,0001 et p = 0,0003, respectivement). Le type de traitement de l'IRT choisi est apparu comme un facteur de risque majeur influant sur la survie des patients en IRT, avec un risque de décès 6,89 fois plus important en cas de traitement conservateur comparativement aux patients en traitement de suppléance rénale (IC 95% = [3.57-13.27] ; p < 0,0001).

Alors que la prise en charge des stades précoces de la MRC chez les sujets âgés semble bénéficier de recommandations proches de celles émises chez les adultes d'âge moyen pour en ralentir la progression et le risque d'IRT, celle de l'IRT, qui implique la décision de mise en place d'un traitement de suppléance rénale ou conservateur chez des sujets parfois très âgés, nécessite une évaluation plus globale pour proposer la meilleure stratégie en terme de survie mais aussi de qualité de vie.

---

**MOTS-CLES :** SUJETS ÂGÉS, MALADIE RÉNALE CHRONIQUE, POLY-PATHOLOGIE, INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE, NÉPHROPROTECTION, SUPPLÉANCE RÉNALE, TRAITEMENT CONSERVATEUR.