

## COMMUNICATION

# Le vieillissement rénal : une fragilité prévisible et en partie évitable

MOTS-CLÉS : VIEILLISSEMENT. REIN

*Renal aging: a predictable and potentially avoidable process*

KEY-WORDS (Index medicus): AGING. KIDNEY

Maurice LAVILLE \*, Nicolas ROGNANT \*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*La neuvième Journée Mondiale du Rein du 13 mars 2014 a pris pour thème le vieillissement rénal. C'est un thème d'actualité car la proportion de personnes âgées dans la population augmente régulièrement, en particulier dans les pays émergents. C'est une conséquence du développement socio-économique et de l'allongement de l'espérance de vie. La maladie rénale chronique est un problème de santé publique qui se caractérise par un pronostic défavorable et des coûts de traitement élevés. C'est en outre un puissant multiplicateur du risque lié au diabète, à l'hypertension artérielle, aux maladies cardiaques et vasculaires cérébrales, qui sont des causes majeures de décès ou de handicap dans cette population. Malheureusement, la prévalence de la maladie rénale chronique est plus élevée chez les sujets âgés, chez qui elle contribue aux conséquences du vieillissement. La diminution de la fonction rénale avec l'âge s'ajoute aux conséquences des atteintes rénales, primitives ou secondaires à des maladies générales ou de l'appareil urinaire. Cette réduction des capacités physiologiques porte sur le débit de filtration glomérulaire et sur les fonctions des tubules rénaux dont la régulation de l'eau et du sel, mais aussi l'élimination de nombreux médicaments. Le rein est beaucoup plus sensible aux agressions toxiques, notamment induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les produits de contraste iodés. La prévention du risque rénal repose sur la surveillance de la fonction rénale du sujet âgé, l'adaptation des médicaments, le maintien d'apports réguliers en eau et en sel.*

---

\* Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon Sud — 69495 Pierre-Bénite ;  
e-mail : maurice.laville@univ-lyon1.fr

Tirés à part : Professeur Maurice LAVILLE, même adresse.

Article reçu le 25 avril 2014, accepté le 5 mai 2014

## SUMMARY

*The 9th World Kidney Day, on 13 March 2014, was devoted to the topic of renal aging. The proportion of older people in the general population is increasing steadily worldwide, with the most rapid growth in developing countries. This demographic upheaval is a consequence of socioeconomic development and increasing life expectancy. Chronic kidney disease is an important public health problem characterized by poor health outcomes and very high healthcare costs. Chronic kidney disease is a major risk multiplier in patients with diabetes, hypertension, heart disease and stroke, all of which are key causes of death and disability among older people. The prevalence of chronic kidney disease is higher in the elderly, in whom it contributes to the effects of aging. The decrease in renal function with age also compounds the effects of renal disease, whether primary or secondary to systemic or urinary tract disorders. This physiological reduction in functional capacity affects the glomerular filtration rate and renal tubular functions, including water and salt regulation and also the elimination of many drugs. The aging kidney is much more sensitive to toxic insults, especially those due to nonsteroidal antiinflammatory drugs and iodinated contrast agents. Prevention of renal deterioration in the elderly is based on monitoring renal function, adapting medications, and maintaining a regular supply of water and salt.*

## INTRODUCTION

La Journée Mondiale du Rein du 13 mars 2014 a pris pour thème le vieillissement rénal. C'est un thème d'actualité car la proportion de personnes âgées dans la population augmente régulièrement, en particulier dans les pays émergents, conséquence du développement socio-économique et de l'allongement de l'espérance de vie. La maladie rénale chronique est un problème de santé publique qui se caractérise par un pronostic défavorable et des coûts de traitement élevés. C'est en outre un puissant multiplicateur du risque lié au diabète, à l'hypertension artérielle, aux maladies cardiaques et vasculaires. Malheureusement, la prévalence de la maladie rénale chronique est plus élevée chez les sujets âgés, chez qui elle contribue aux conséquences du vieillissement.

Le vieillissement est un processus physiologique qui a toujours bénéficié d'un intérêt particulier de la part du grand public, vraisemblablement du fait de deux caractéristiques : d'une part le coté inexorable de la progression du phénomène et d'autre part le point ultime de cette évolution, c'est à dire le fait que le processus mène invariablement au décès. Cet intérêt particulier a inspiré certains artistes et écrivains au cours des siècles passés. Ainsi le personnage de Norbert de Varenne dans le *Bel-Ami* de Maupassant en est-il un exemple caricatural mais saisissant. Cet exemple, illustration du pessimisme en littérature selon Maupassant, montre le personnage (lui-même au crépuscule de sa vie) décrire au jeune Georges Duroy la crainte que lui inspirent les transformations corporelles les plus anodines mais traduisant le vieillissement progressif et donc le rapprochement implacable de la mort [1].

Malgré le coté toujours inexorable du processus en 2014, plusieurs travaux au cours des dernières décennies ont permis d'aboutir à un certain nombre d'hypothèses

mécanistiques pour l'expliquer, menant aussi à une meilleure compréhension des causes du vieillissement. Par ailleurs, certaines interventions thérapeutiques ont montré expérimentalement qu'elles étaient capables d'allonger l'espérance de vie, suscitant l'intérêt d'une partie du grand public et l'espoir, si ce n'est d'allonger la durée de la vie humaine, du moins de permettre à terme un vieillissement de meilleure qualité.

Selon l'OMS, le vieillissement débute après 65 ans. Selon le dictionnaire Larousse, le vieillissement consiste en l'affaiblissement naturel des fonctions physiques et psychiques liées à l'âge ou encore l'ensemble des phénomènes qui marquent l'évolution d'un organisme vivant vers la mort. En pratique, les définitions sont variables avec, par exemple, cette définition relative au statut social : l'entrée dans le vieillissement se définit comme l'âge de cessation d'activité professionnelle.

## THÉORIES DU VIEILLISSEMENT

Il n'est pas dans les objectifs de cet article d'énumérer ou de décrire avec précision les différentes théories physiopathologiques développées depuis les années 50 pour expliquer le vieillissement. Cependant, nous en citerons quelques-unes ayant reçu une certaine attention de la part de la communauté scientifique, bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour démontrer leur pertinence clinique.

Parmi celles-ci, le mécanisme qui serait lié au raccourcissement des télomères a reçu une attention particulière après l'attribution du prix Nobel de médecine 2009 à ses auteurs. Les télomères sont des parties d'ADN chromosomiques non codantes situées au bout des chromosomes et qui raccourcissent après chaque duplication. Lorsque le segment est trop court, la cellule arrête ses divisions et rentre en sénescence. Ainsi, ce raccourcissement agirait comme une sorte d'horloge biologique. Dans un certain nombre de cellules, cependant, la présence d'une télomérase permet de prévenir ce raccourcissement. Cette découverte a mené à un certain nombre de travaux retrouvant un lien entre la présence de télomères raccourcis et celle de maladies à forte prévalence chez les sujets âgés [2].

L'hypothèse du rôle des dérivés radicalaires de l'oxygène (ROS) a été développée dans les années 50 [3]. Elle suggère que ce sont ces composés, produits physiologiquement en petites quantités par la cellule, notamment dans la chaîne respiratoire mitochondriale, qui ont des effets délétères sur la cellule et ses organites. Cependant, cette théorie n'a jamais été clairement démontrée car de nombreuses inconnues demeurent, notamment quelles sont les cibles de ces dérivés radicalaires et en quoi l'oxydation dont ils sont responsables influence la durée de vie [4].

Plus récemment, il a été suggéré que le processus serait en partie médié par la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dont l'inhibition favorise l'autophagie (mécanisme catabolique consistant en la dégradation de composants cellulaires superflus ou atteints d'un dysfonctionnement). Ainsi, l'impact bénéfique de la restriction calorique sur l'espérance de vie, retrouvé dans plusieurs espèces

animales, serait lié à l'action sur mTOR qui sert de « capteur » nutritionnel et dont l'action est réduite en cas de restriction calorique [5, 6].

Enfin, il a été démontré dans différents modèles expérimentaux que l'inhibition de l'axe insuline/IGF-1 accroît l'espérance de vie en permettant l'entrée dans le noyau d'un facteur de transcription (FoxO chez la souris) qui stimule l'expression de gènes codant pour des protéines promotrices de la survie [7].

## **PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT RÉNAL**

Le vieillissement rénal se caractérise par une réduction de taille et de poids des reins : on constate une diminution d'environ 20 % du poids des reins (de 250 à 200g environ). Cette perte de poids s'explique par des changements microscopiques caractérisés par une sclérose glomérulaire et l'apparition de fibrose tubulo-interstitielle. Ces changements sont progressifs au cours de la vie. On note, par ailleurs, le développement d'une sclérose vasculaire et, à partir de 70 ans, des signes d'ischémie glomérulaire [8]. De nombreux facteurs semblent être impliqués dans la physiopathologie du vieillissement rénal. Certains, tels que l'angiotensine 2 (AT2) ou le TGF- $\beta$  favorisent la production de fibrose interstitielle et semblent stimulés au cours du vieillissement. D'autres, qui préviennent la fibrose (comme la protéine Klotho) seraient au contraire inhibés [8].

L'étude des pathologies du vieillissement génétiquement déterminées a révélé l'importance des lamines (filaments nucléaires intermédiaires) : la progeria est causée par une mutation qui prévient la maturation de la lamine A. Dans cette maladie associée à un vieillissement et à un décès prématurés, il est observé « tardivement » vers l'âge de 20 ans, l'association de lésions ischémiques rénales, d'une glomérulo-sclérose avec surexpression des collagènes V et VI, d'une atrophie tubulaire et d'une néphrite interstitielle chronique [9]. Ces lésions sont associées au développement d'adénomes tubulaires, qui semblent plus être en relation avec l'involution rénale du vieillissement que correspondre à des anomalies spécifiques. En effet, le cancer du rein de l'adulte est de survenue et de découverte tardives : l'âge moyen de survenue se situe au-delà de 60 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans.

Concernant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des études expérimentales ont montré que le traitement de rats âgés avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) permettait de diminuer la fibrose interstitielle, probablement via l'inhibition des effets non-hémodynamiques de l'AT2 (comme l'effet stimulant sur le TGF-Beta) [10]. Un autre mécanisme impliqué dans l'effet bénéfique de l'inhibition du SRAA sur les modifications rénales liées à l'âge serait une prévention de la stimulation de l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) endothélial par l'AT2 : ainsi l'inhibition de l'AT2 est expérimentalement associée à une réduction de la sclérose vasculaire et glomérulaire [8, 11]. Enfin, deux autres actions reliées au SRAA seraient impliquées dans le vieillissement rénal: la production de dérivés radicalaires de l'oxygène mitochondriaux, qui est augmentée chez les rats âgés

comparativement à des rats plus jeunes, mais qui est nettement diminuée en cas de traitement par un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 comme le losartan (ARA2) ou par un IEC comme l'énalapril [12] et une action contre-régulatrice sur la protéine Klotho, connue pour prévenir le vieillissement prématuré et l'athérosclérose [13]. Pour autant, les effets néphroprotecteurs spécifiques du blocage du système rénine-angiotensine chez le sujet âgé sont mal connus, ces sujets étant généralement exclus des essais cliniques en raison de leur âge ou de l'absence de protéinurie [14].

Le TGF-Beta joue vraisemblablement un rôle important dans le processus : il s'agit en effet d'un agent puissant aboutissant à la formation de fibrose interstitielle, et qui est potentiellement stimulé par de nombreux facteurs (notamment l'AT2, les ROS, l'hypoxie rénale ou encore les anomalies glycémiques). Ainsi, il a été montré expérimentalement une augmentation des ARN messagers de TGF-Beta chez des rats âgés comparativement à des rats jeunes [15].

Le vieillissement est également associé à une diminution du contenu en oxyde nitrique (NO) du rein et des vaisseaux [8]. De plus l'excrétion urinaire de produits dérivés de l'oxydation du NO diminue avec l'âge. Étant donné l'impact potentiel des effets hémodynamiques et non-hémodynamiques de modifications du contenu en NO, il est possible que ces variations dans la disponibilité du NO jouent un rôle dans le processus de vieillissement rénal. Des modifications de la régulation de la NO synthase (NOS) endothéliale ont été observées au cours du vieillissement aboutissant à une diminution de son activité dans les cellules endothéliales [16]. De plus, le NO est susceptible d'aider au « nettoyage » des ROS en excès.

Les produits de glycation avancés (*AGE* pour *Advanced Glycation End products*) constituent un des médiateurs potentiels du vieillissement rénal : en effet, ils sont responsables d'une perte d'élasticité vasculaire et sont donc impliqués dans le vieillissement vasculaire. Leur accumulation serait à l'origine du vieillissement vasculaire prématuré observé chez les patients diabétiques. Ils exercent leur action via leur récepteur RAGE (Récepteur des AGE). Chez l'animal âgé, il existe une augmentation de la production d'AGE mais également de l'expression du RAGE dans les reins [17]. De plus, des auteurs ont montré qu'un régime restreignant l'apport en AGE entraîne une diminution de l'apparition de la glomérulosclérose et de la protéinurie ainsi qu'une augmentation de l'espérance de vie chez le rat [18, 19].

Une augmentation de la production de dérivés radicalaires de l'oxygène est probablement impliquée dans le processus de vieillissement rénal. En effet, cela est suggéré par certains travaux expérimentaux qui retrouvent une augmentation de produits issus de la peroxydation lipidique dans les reins de rats âgés [20]. De plus, un régime riche en antioxydant (Vitamine E) est capable simultanément de diminuer la production de stress oxydant et de prévenir l'apparition de certaines modifications liées à l'âge chez le rat (diminution du débit de filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal et glomérulosclérose) [21].

Finalement, l'effet expérimental de la restriction calorique sur le processus de vieillissement ouvre également de nouvelles perspectives pour mieux comprendre le

vieillesse en général. En effet la restriction calorique a démontré son potentiel dans l'allongement de la durée de vie chez plusieurs espèces, notamment par le biais d'une inhibition de mTOR entraînant une stimulation de l'autophagie qui débarrasse la cellule des organites « usés » [5]. Au niveau rénal, la restriction calorique est expérimentalement associée à une réduction de la glomérulosclérose et de la protéinurie liées au vieillissement [22].

## **MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES RÉNALES LIÉES À L'ÂGE**

Elles sont caractérisées par une baisse du débit plasmatique rénal (DSR), plus marquée chez l'homme que chez la femme. Chez l'homme la baisse débuterait autour de 30 ans et est d'environ 10 % par décennie. Elle est plus modérée chez la femme, possiblement du fait d'une protection hormonale avant la ménopause [23, 24]. Rapportée au débit sanguin total, la proportion de débit allouée aux reins est abaissée. De plus, cette baisse du DSR concerne uniquement le cortex et pas la médullaire. Les facteurs en cause pourraient être une perturbation de la balance intra-rénale entre médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs (notamment diminution de la production de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et diminution de la production et de la sensibilité au NO). Ainsi il est retrouvé expérimentalement une augmentation du taux de diméthyl-arginine asymétrique (ou ADMA en anglais, qui est un inhibiteur de la NO synthase endothéliale) chez les sujets âgés [25].

De plus, ce vieillissement est également marqué par une réponse diminuée à différents stimuli vasodilatateurs ainsi que par une diminution de la réserve fonctionnelle rénale [8]. Selon certains auteurs, cela serait une adaptation, secondaire au développement de la sclérose glomérulaire, afin de maintenir le débit de filtration glomérulaire (DFG) [26]. Globalement, le rein du sujet âgé présente donc une perfusion abaissée avec un déséquilibre de la balance vasodilatation-vasoconstriction au détriment des stimuli vasodilatateurs.

Concernant la fonction rénale, quantifiée par la mesure du DFG, le vieillissement se caractérise par une diminution progressive de ce paramètre, comprise, selon les méthodes employées entre 0,8 et 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> par an [8]. Cette décroissance semble être identique selon le sexe. Cependant, elle semble dépendre de l'ethnie et de la présence de certaines pathologies (notamment diabète ou hypertension). Il est intéressant de noter que cette diminution du DFG ne se traduit pas forcément par une augmentation de la créatininémie du fait d'une diminution concomitante de la masse musculaire et également de la variation potentielle de déterminants extra-rénaux de ce paramètre.

Concernant l'évaluation de la fonction rénale chez les sujets âgés, les formules d'estimation basées sur la créatininémie sont les plus fréquemment employées. Cependant, les formules du MDRD ou de CKD-EPI devraient être préférées à celle de Cockcroft et Gault du fait d'une performance supérieure. Une étude française récente portant sur 782 patients de plus de 65 ans ayant bénéficié d'une mesure de

référence du DFG (DFG moyen à 42,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a ainsi montré la performance médiocre de la formule de Cockcroft et Gault, particulièrement au delà de 80 ans, alors que celle des formules de MDRD et du CKD-EPI présentaient une performance proche de celle observée dans la population générale [27]. Cependant, la sous-estimation du DFG lorsque la vraie valeur est supérieure à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> reste un des principaux points faibles avec ces deux formules, y compris avec la formule de CKD-EPI qui n'a que partiellement corrigé cette tendance à la sous-estimation chez les patients âgés de plus de 60 ans [28]. Enfin, concernant les autres formules (notamment celles utilisant le taux de nystatine C) des évaluations supplémentaires spécifiquement dédiées aux patients âgés sont nécessaires pour affirmer leur utilité clinique.

Sur le plan de la régulation du bilan sodé, le vieillissement rénal est associé avec une diminution de la capacité rénale de conservation du sodium, possiblement liée à une diminution des capacités de réabsorption sodée du néphron distal [8]. De plus, l'activité rénine plasmatique est, malgré des niveaux de rénine plasmatique inchangés, diminuée (30 à 50 %) par rapport à des sujets plus jeunes avec une accentuation de cette différence en cas de stimulation [29]. De façon simultanée, on observe une diminution du taux d'aldostérone plasmatique avec cependant une stimulation par l'hormone adrénocorticotrope conservée, suggérant que cette diminution est secondaire à celle de l'activité rénine plasmatique (ARP). En cas de charge sodée, l'excrétion de celle-ci est plus lente que chez les sujets jeunes, cela pouvant s'expliquer par une diminution de l'efficacité de l'action du facteur atrial natriurétique (FAN) (diminution de la sensibilité rénale au FAN) en dépit d'un taux plasmatique 3 à 5 fois plus élevé comparativement aux sujets jeunes. En effet, certains auteurs ont montré que contrairement aux patients jeunes, un plateau dans l'excrétion sodée était atteint passé un certain seuil de concentration plasmatique [30].

Concernant la régulation hydrique, le vieillissement se traduit par une diminution du pouvoir de concentration des urines. Il ne s'agit pas ici d'un problème lié à une diminution de la sensibilité des osmorécepteurs et volorécepteurs responsables de la sécrétion de l'arginine-vasopressine (AVP) car cette sensibilité semble même plutôt augmentée chez les sujets âgés. De plus le défaut de concentration persiste après stimulation par l'AVP exogène. La réponse à l'AVP est en cause avec notamment une diminution de la réabsorption hydrique au niveau du tubule collecteur. Le problème se situerait, en condition expérimentale, au niveau de la sécrétion d'AMPc, qui est diminuée après stimulation du récepteur à l'AVP. Ce défaut serait également lié à une diminution de l'expression de l'aquaporine 2 [8] ainsi qu'à une diminution de l'abondance de certains transporteurs impliqués dans le maintien du gradient cortico-médullaire au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube distal (notamment en cas de stimulation telle qu'une restriction hydrique) [31]. Enfin, concernant les capacités de dilution du rein, celles-ci sont également diminuées chez les patients âgés avec une diminution de la clairance de l'eau libre après charge hydrique, dont le mécanisme n'est pas connu.

Concernant d'autres modifications tubulaires rénales, on peut noter une diminution de la capacité d'excrétion de l'acidité, facilement détectée en cas de charge acide et entraînant une augmentation discrète et progressive de l'acidité plasmatique dont les conséquences potentielles sont une augmentation du catabolisme musculaire (par activation de la voie de dégradation ubiquitine-protéasome) [8, 32] et une mobilisation de substances alcalines osseuses (responsables d'une augmentation de la calciurie) [33]. Concernant le potassium, le contenu corporel total est diminué (diminution de la masse musculaire). Par ailleurs, la régulation de la kaliémie est également affectée avec une diminution de la capacité à excréter le potassium (conséquence de la diminution de l'activité rénine plasmatique (ARP) et, corollaire, de l'aldostérone plasmatique) favorisant l'hyperkaliémie en cas de charge potassique [8] : de ce fait, la prescription de médicaments hyperkaliémisants nécessite une vigilance accrue.

### **TROUBLES DE LA NATRÉMIE CHEZ LE SUJET AGÉ**

Il s'agit de troubles fréquents, notamment l'hyponatrémie. Les causes de celle-ci sont multiples, les principales étant la fréquence élevée de la prise de diurétique thiazidique (30 % des cas) et du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Parmi les SIADH, la forme idiopathique prédomine. Enfin les causes pulmonaires (pneumopathie, tumeur) et médicamenteuse (notamment liées à la prise d'anti-dépresseurs et/ou de neuroleptiques) ne sont pas rares. Le mode de présentation, comparativement aux patients plus jeunes, peut être frustré.

Concernant l'hypernatrémie, il s'agit également d'un trouble dont la fréquence augmente avec l'âge à partir de 65 ans et qui est secondaire à la diminution de la capacité de concentration des urines mais aussi à une diminution de la sensation de soif et à la présence de possibles difficultés physiques pour avoir accès aux boissons. Certaines circonstances favorisantes devraient entraîner une surveillance renforcée concernant l'existence de ce trouble : traitement par lithium ou par diurétiques, immobilisation (notamment en cas d'accident vasculaire cérébral : AVC), présence d'une fièvre ou d'une sudation profuse, ou encore de diarrhées et/ou de vomissements [34].

### **INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS**

Le rein du sujet âgé a une vulnérabilité augmentée aux agressions aiguës [35, 36]. Cependant, d'autres facteurs peuvent expliquer l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans cette classe d'âge. En effet, les comorbidités associées entraînent une exposition accrue à certains facteurs (par exemple médicaments néphrotoxiques et produits de contraste iodés). La prévalence de l'IRA serait 3,5 fois supérieure chez les patients âgés avec une part importante des hospitalisations liées à cette cause dans cette population. L'incidence serait multipliée par 5 par rapport aux patients jeunes. Le rein du sujet âgé semble particulièrement sensible



aux agressions ischémiques (avec une récupération plus longue dans ce cas). Parmi les facteurs fréquemment associés à la survenue d'une IRA chez les patients âgés on retrouve la présence d'une insuffisance cardiaque, d'une maladie rénale chronique (MRC), d'une hypertension artérielle (HTA), d'un diabète ou encore d'une affection pulmonaire [8, 37].

Concernant les causes de l'IRA on note une part plus importante des étiologies pré- et post-rénales par rapport à une population d'adultes jeunes avec une augmentation de cette tendance lorsque l'âge augmente. Dans une série française la part associée des étiologies pré- et post-rénale chez les patients de plus de 80 ans représentait près d'un patient sur 2 (47,5 %) alors que la nécrose tubulaire aiguë (NTA) était responsable d'environ 40 % des cas [38]. Concernant les facteurs responsables d'IRA pré-rénale, on retrouve notamment le déficit d'apport de boissons, les altérations des capacités d'adaptation aux variations des apports hydrosodés, l'hypoperfusion rénale (par exemple secondaire à une baisse du débit cardiaque ou à la prise d'anti-hypertenseurs) et la prise de traitement néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS ++). La récupération de la fonction rénale est la règle mais la transformation en NTA est plus fréquente que chez les patients jeunes (23 % contre 15 %) [39].

Concernant les causes parenchymateuses, elles sont favorisées par plusieurs facteurs et notamment une moindre capacité de vasodilatation favorisant les atteintes ischémiques. Les IRA post-chirurgicales sont particulièrement fréquentes dans cette population (1/3 de l'ensemble des IRA selon certains auteurs) [8]. En dehors des causes urologiques (plutôt pourvoyeuses d'IRA obstructives que la chirurgie traite ou améliore), les chirurgies aortiques, coronariennes et/ou cardiaques tiennent une place importante avec près d'un quart d'IRA post-opératoire.

Dans plusieurs études, l'âge constitue un facteur de risque d'IRA dans ce contexte. [40]. Les chirurgies abdominales septiques constituent également des situations à risque élevé d'IRA post-opératoire pour les patients âgés, d'autant plus que les comorbidités sont nombreuses. Dans ces cas, il faut noter qu'il peut s'agir d'IRA parenchymateuses ou fonctionnelles. Plus globalement, les patients âgés septiques ont un risque plus élevé de développer une IRA. Cela est favorisé par l'instabilité hémodynamique et l'administration de néphrotoxiques (comme par exemple les aminosides et/ou l'amphotéricine) dans un contexte de reins « fragiles » aux capacités d'adaptation réduites. Dans certains cas, la nécessité de pratiquer des examens d'imagerie avec injection de produit de contraste iodé augmente encore le risque de survenue d'une IRA, ce dernier étant responsable d'une forte vasoconstriction et possiblement d'une cytotoxicité tubulaire.

Une cause particulière d'IRA qu'il est intéressant de signaler du fait de sa relative fréquence chez les sujets âgés, est la survenue d'une atteinte rénale dans le cadre d'une maladie des embols de cholestérol. Celle-ci peut être déclenchée par une procédure d'imagerie par voie endo-vasculaire ou l'initiation d'un traitement par fibrinolytique ou anti-coagulant. L'IRA peut être très progressive ou plus brutale.

Le traitement est décevant et les chances de récupération sont malheureusement faibles.

Concernant les autres étiologies assez fréquentes on se doit de signaler les causes glomérulaires, principalement représentées par les glomérulopathies paucimmunes dont la fréquence est augmentée chez les patients de plus de 60 ans [41]. Enfin, parmi les causes tubulo-interstiellles, citons la tubulopathie myélomateuse qui n'est pas rare et à laquelle il convient de penser en cas d'IRA sans cause évidente mais associée à certains signes tels que des douleurs osseuses, des diarrhées et une hypercalcémie.

Les causes post-rénales (obstructives) sont dominées par l'adénome de la prostate et les néoplasies pelviennes, notamment urologiques (prostate, vessie). Chez les femmes, les tumeurs de l'utérus ou du col utérin sont des causes fréquentes. Enfin, on peut également citer la fibrose rétro-péritonéale, les lithiases et les lymphomes pelviens. Cliniquement, l'obstruction aigue peut être de présentation frustrée et trompeuse, responsable d'un retard diagnostique et d'une obstruction prolongée menant finalement à une récupération incomplète, voire à une absence de récupération du fait de lésions rénales irréversibles. Finalement parce que les patients âgés sont volontiers poly-médicamentés, il est nécessaire de garder à l'esprit le possible rôle déclenchant des médicaments anticholinergiques, notamment en cas de pathologie prostatique méconnue.

Quel est l'impact d'une IRA sur la survie des patients âgés et est-il différent comparativement à des patients plus jeunes ? Globalement la survenue d'une IRA est restée de mauvais pronostic au cours de dernières décennies avec une mortalité précoce d'environ 50 % [42]. L'âge ne semble pas être un déterminant majeur de cette évolution, la survie post-IRA étant avant tout déterminée par la sévérité de l'IRA (notamment selon les critères de la classification RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease*), la cause et les comorbidités associées. Ainsi la mortalité est notablement inférieure en cas d'étiologie pré ou post-rénale par rapport à une IRA survenant dans un contexte de sepsis sévère ou de choc septique [42]. Parmi les survivants, la récupération rénale peut être incomplète, le patient pouvant, au maximum, rester dépendant d'un traitement par dialyse (fréquence de survenue entre 10-40 % selon les études) [42], notamment en cas d'IRA parenchymateuse liée à une atteinte glomérulaire ou à une tubulopathie myélomateuse.

Cependant, il semble acquis que même en cas de récupération (réautonomisation rénale après IRA sévère ayant nécessité la dialyse ou après une simple augmentation de la créatininémie) le risque rénal subséquent reste élevé [43], notamment chez les sujets âgés porteurs préalablement d'une IRC [44]. En conclusion, l'IRA touche plus fréquemment les patients âgés et certaines causes sont surreprésentées dans ce groupe, notamment pré et post-rénales. Bien qu'il ne semble pas y avoir un impact de l'âge élevé sur la mortalité précoce post-IRA, un impact réel semble exister sur l'évolution fonctionnelle rénale ultérieure.

## MALADIE RÉNALE CHRONIQUE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

La MRC du sujet âgé se caractérise avant tout par sa forte prévalence. Aux USA, où des chiffres concernant la prévalence de la MRC dans la population générale sont disponibles depuis les années 70 grâce aux enquêtes NHANES, la prévalence au cours de la période 2005-2010 et chez les plus de 60 ans est de 35 % contre 9,1 % chez les 40-60 ans et 5,7 % chez les 20-40 ans. Dans cette catégorie, comme dans les autres la prévalence est en augmentation (32,2 % en 1988-1994) [45]. Selon Coresh et *al.* la prévalence d'un DFG estimé <60 est de 38 % chez les plus de 70 ans [46]. Plus récemment, dans une revue systématique, Zhang et *al.* retrouvent une prévalence entre 23,4 % et 35,8 % chez les patients de plus de 64 ans [47].

Concernant la situation en France, nous ne disposons pas de cohortes nationales ni de registre permettant d'évaluer robustement cette prévalence. Malgré cela, le registre REIN donne des chiffres concernant la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT ou MRC de stade 5). Dans le rapport 2012, l'incidence était de 676 par million d'habitants (pmh) chez les plus de 75 ans contre 422 chez les 65-74 ans et 166 chez les 45-64 ans. Ce contraste était renforcé chez les hommes (1 145 chez les 75-84 ans contre 216 chez les 45-64 ans). Enfin au cours des 5 dernières années, l'incidence n'a augmenté que chez les plus de 75 ans. Pour la prévalence, la tendance est globalement similaire avec un taux standardisé à 3 083 pmh chez les plus de 75 ans contre 2 763 (65-74 ans) et 1651 (45-64 ans). Lorsque l'on s'intéresse uniquement à l'IRCT traitée par dialyse le taux standardisé est de 2 792 pmh (patients de plus de 75 ans) contre 1 649 (65-74 ans) et 690 (45-64 ans).

De la même façon que pour l'incidence, la différence entre patients âgés et patients plus jeunes est nettement plus marquée pour les hommes [48]. Pour ce qui est de l'incidence de la MRC une étude parisienne au début des années 90 a retrouvé une incidence de MRC (défini par une créatininémie >200  $\mu\text{mol/l}$ ) de 260 pmh/an avec, plus spécifiquement, une incidence de 523 pmh/an chez les 60-74 ans et de 619 pmh/an chez les plus de 75 ans [49].

L'évaluation adéquate de la MRC chez le sujet âgé se heurte cependant au problème de la frontière entre ce qui est cliniquement pertinent (c'est à dire une baisse réellement pathologique sous-tendue par un processus actif) et ce qui ne l'est pas (c'est à dire un DFG estimé (DFGe) certes abaissé mais de façon adaptée à l'âge). Ce problème a été souligné par certains investigateurs [50] et s'avère crucial dans une perspective d'optimisation de l'utilisation des soins néphrologiques. De plus, il faut signaler (cf. chapitre précédent) la possible interférence dans cette évaluation d'erreurs de mesure du DFGe liées à une performance imparfaite des formules d'estimation chez les patients âgés.

Une caractéristique de la MRC du sujet âgé est la surreprésentation de certaines étiologies : les néphropathies vasculaires et ischémiques sont très fréquentes dans ce groupe d'âge, notamment du fait d'une forte prévalence de l'HTA et d'autres

comorbidités cardio-vasculaires. L'HTA systolique isolée du sujet âgé (secondaire au vieillissement vasculaire et à l'augmentation de rigidité artérielle qui en découle) est associée à un risque de décroissance de la fonction rénale [51]. Par conséquent, il est très probable que l'augmentation de la part des étiologies vasculaires et ischémiques dans les causes d'IRCT au cours des dernières décennies soit largement liée au vieillissement de la population générale, et plus particulièrement celle atteinte de MRC.

En dehors de la présence plus fréquente de certains facteurs de risque de survenue et/ou de progression de la MRC, la question de savoir si l'âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque indépendant de progression de la MRC n'est pas totalement tranchée. Cependant, il semble acquis, pour certains, qu'il ne s'agit que d'un facteur favorisant la survenue d'une MRC (facteur de susceptibilité) et non d'un facteur de progression ou d'apparition [52]. Néanmoins l'histoire naturelle de la MRC chez les patients âgés, elle est assez mal connue. Cependant, comme dans la population générale, les niveaux de pression artérielle et de protéinurie jouent un rôle crucial sur la progression [53]. Plus fréquemment que dans la population plus jeune, les événements aigus sont associés à une progression de la MRC, par exemple à la faveur de la décompensation d'une maladie chronique (insuffisance cardiaque) ou d'épisodes de déshydratation (passés inaperçus pendant un certain temps). On peut également noter le risque de progression liée à l'emploi fréquent et au long cours de néphrotoxiques, au premier rang desquels on retrouve les antalgiques et les anti-inflammatoires [54].

Comme pour la population générale, la présence d'une MRC est associée avec une mortalité augmentée, même si une diminution modérée du DFGe ne semble pas avoir d'impact chez les plus de 65 ans [55]. Le risque cardiovasculaire est cependant augmenté (notamment le risque d'AVC) [56]. De plus, en cas d'AVC, le pronostic est impacté négativement par la présence d'une MRC [57]. Par ailleurs, selon les données de l'étude REGARDS, la présence d'une MRC augmente le risque de troubles cognitifs dans la population générale, mais plus particulièrement chez les plus de 65 ans (+17 % pour chaque diminution de 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en dessous de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) [58]. Il est enfin essentiel de bien comprendre que chez les patients âgés le risque de progression de la MRC vers la dialyse décroît en importance alors que le risque de décès (notamment d'origine cardio-vasculaire) croît de façon concomitante.

Cette modification progressive de la répartition des risques suit l'augmentation de l'âge des patients. Ainsi, le seuil de DFG au-delà duquel le risque de décès surpasse celui d'arrivée en dialyse décroît au fur et à mesure que l'âge augmente : cela a été très clairement mis en évidence par O'Hare et *al.* en 2007 dans une cohorte de 210 000 patients américains suivis en moyenne 3,2 ans [59].

## CONCLUSION

Le traitement des patients âgés atteints de MRC devrait donc reposer, en plus des mesures habituelles de néphroprotection, sur une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire. En outre, une attention particulière devrait être apportée aux complications iatrogènes parmi lesquelles on retrouve la néphrotoxicité médicamenteuse (aiguë et/ou chronique) et les épisodes de déshydratation et/ou d'hypotension secondaires aux traitements anti-hypertenseurs.

## RÉFÉRENCES

- [1] de Maupassant G, Bel Ami. 1885:63-168.
- [2] Artandi SE. Telomeres, telomerase, and human disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(12):1195-7.
- [3] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300.
- [4] Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.* 2005;120(4):483-95.
- [5] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321-6.
- [6] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature.* 2013;493(7432):338-45.
- [7] Le Gall JY, Ardaillou R. La biologie du vieillissement. *Bull Acad Natl Med.* 2009;193(2):365-402.
- [8] Choudhury D, Levi M, Tuncel M. Chapter 23: Aging and kidney disease. In: Brenner and Rector's the Kidney 9th edition. Elsevier-Saunders. Philadelphia 2012.
- [9] Delahunt B, Stehbens WE, Gilbert-Barness E, Shozawa T, Rüger BM. Progeria kidney has abnormal mesangial collagen distribution. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15:279-285.
- [10] Inserra F, Romano LA, de Cavanagh EM, et al. Renal interstitial sclerosis in aging: effects of enalapril and nifedipine. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(5):676-680.
- [11] Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC, et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):966-976.
- [12] de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, et al. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB J* 2003;17(9):1096-1098.
- [13] Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II—induced renal damage. *Hypertension.* 2002;39(4):838-843.
- [14] Weiss JW, Thorp ML, O'Hare AM. Renin-angiotensin system blockade in older adults with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:413-419.
- [15] Ruiz-Torres MP, Bosch RJ, O'Valle F, et al. Age-related increase in expression of TGF-beta1 in the rat kidney: relationship to morphologic changes. *J Am Soc Nephrol.* 1998 ; 9(5):782-791.
- [16] Yoon HJ, Cho SW, Ahn BW, et al. Alterations in the activity and expression of endothelial NO synthase in aged human endothelial cells. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(2):119-123.

- [17] Verbeke P, Perichon M, Borot-Laloi C, et al. Accumulation of advanced glycation endproducts in the rat nephron: link with circulating AGEs during aging. *J Histochem Cytochem.* 1997; 45(8):1059-68.
- [18] Novelli M, Masiello P, Bombara M, et al. Protein glycation in the aging male Sprague-Dawley rat: effects of antiaging diet restrictions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(2):B94-B101.
- [19] Teillet L, Verbeke P, Gouraud S, et al. Food restriction prevents advanced glycation end product accumulation and retards kidney aging in lean rats. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(8):1488-97.
- [20] Ruiz-Torres P, Lucio J, Gonzalez-Rubio M, et al. Oxidant/antioxidant balance in isolated glomeruli and cultured mesangial cells. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(1-2):49-56.
- [21] Reckelhoff JF, Kanji V, Racusen LC, et al. Vitamin E ameliorates enhanced renal lipid peroxidation and accumulation of F2-isoprostanes in aging kidneys. *Am J Physiol.* 1998;274(3 pt 2):R767-R774.
- [22] Jiang T, Liebman SE, Lucia MS, et al. Calorie restriction modulates renal expression of sterol regulatory element binding proteins, lipid accumulation, and age-related renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2385-94.
- [23] Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(9):2577-82.
- [24] Rook M, van der Heide JJ, Navis G. Significant negative association with age and both GFR and ERPF in male and female living kidney donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):283.
- [25] Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation.* 2003; 107(14):1891-5.
- [26] Esposito C, Plati A, Mazzullo T, Fasoli G, De Mauri A, Grosjean F, Mangione F, Castoldi F, Serpieri N, Cornacchia F, Dal Canton A. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol.* 2007;20(5):617-25.
- [27] Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, Vrtovnsnik F. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):847-9.
- [28] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- [29] Bauer JH. Age-related changes in the renin-aldosterone system. Physiological effects and clinical implications. *Drugs Aging.* 1993;3(3):238-45.
- [30] Pollack JA, Skvorak JP, Nazian SJ, et al. Alterations in atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and renal effects in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52 (4):B196-B202.
- [31] Tian Y, Riazhi S, Khan O, Klein JD, Sugimura Y, Verbalis JG, et al. Renal ENaC subunit, Na-K-2Cl and Na-Cl cotransporter abundances in aged, water-restricted F344 × Brown Norway rats. *Kidney Int.* 2006;69(2):304-12.
- [32] Mitch WE, Medina R, Griebler S, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate — dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest.* 1994;93(5):2127-33.
- [33] Jajoo R, Song L, Rasmussen H, et al. Dietary acid-base balance, bone resorption, and calcium excretion. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(3):224-30.
- [34] Cledes J, Hanrotel-Saliou C, Perrichot R, Strullu B, Tanquerel T. Évolution des reins au cours du vieillissement. In: *Le rein du sujet âgé*, Cledes J éditeur, EMC référence, Elsevier 2003.

- [35] Beierschmitt WP, Keenan KP, Weiner M. Age-related increased susceptibility of male Fischer 344 rats to acetaminophen nephrotoxicity. *Life Sci.* 1986;39(24):2335-42.
- [36] Miura K, Goldstein RS, Morgan DG, et al. Age-related differences in susceptibility to renal ischemia in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987;87(2):284-96.
- [37] Cledes J, Hanrotel-Saliou C, Perrichot R, Strullu B, Tanquerel T. Néphropathies héréditaires et vasculaires, insuffisance rénale aigue du sujet âgé. In: *Le rein du sujet âgé*. Cledes J éditeur, EMC référence, Elsevier 2003.
- [38] Akposso K, Hertig A, Couprie R, Flahaut A, Alberti C, Karras GA, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med.* 2000;26(4):400-6.
- [39] Macias-Nunez JF, Lopez-Novoa JM, × Martinez-Maldonado JM. Acute renal failure in the aged. *Semin Nephrol.* 1996;16(4):330-8.
- [40] Godet G, Fléron MH, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg.* 1997 Dec;85(6):1227-32.
- [41] Nachman P, Jennette JC, Falk RJ. Chapter 31: Primary glomerular disease. In: *Brenner and Rector's the Kidney 9th edition*. Elsevier-Saunders. Philadelphia 2012.
- [42] Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM, Molitoris BA. Chapter 30: Acute Kidney Injury. In: *Brenner and Rector's the Kidney 9th edition*. Elsevier-Saunders. Philadelphia 2012.
- [43] Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):609-16.
- [44] Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):223-8.
- [45] United States Renal Data System. 2013 Atlas of CKD and ESRD. Disponible sur : <[http://www.usrds.org/2013/pdf/v1\\_ch1\\_13.pdf](http://www.usrds.org/2013/pdf/v1_ch1_13.pdf)> (consulté le 18/04/2014).
- [46] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47.
- [47] Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008 Apr 11;8:117.
- [48] REIN : rapport annuel 2012. Disponible sur : <[http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2012\\_vdef.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2012_vdef.pdf)> (consulté le 18/04/2014).
- [49] Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(8):1542-6.
- [50] Winearls CG, Glassock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract.* 2011;119 Suppl 1:c2-4.
- [51] Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(11):2776-82.
- [52] Taal MW. Chapter 21: Risk factors and Chronic Kidney Disease. In: *Brenner and Rector's the Kidney 9th edition*. Elsevier-Saunders. Philadelphia 2012.
- [53] Cledes J, Hanrotel-Saliou C, Perrichot R, Strullu B, Tanquerel T. Insuffisance rénale chronique du sujet âgé et traitement par dialyse et transplantation. In: *Le rein du sujet âgé*. Cledes J éditeur, EMC référence, Elsevier 2003.
- [54] De Broe ME, Elseviers MM. Over-the-counter analgesic use. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct; 20(10):2098-103.

- [55] O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et *al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol.* 2006 Mar; 17(3):846-53.
- [56] Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology.* 2006 Jul 25;67(2):224-8.
- [57] Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Stamatellopoulos K, Laggouranis A, et *al.* Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):194-200.
- [58] Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et *al.* Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):227-34.
- [59] O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et *al.* Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2758-65.