

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES
Année 2022

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 septembre 2022
Par Camille MAJCHRZAK
Née le 02/10/1996 à Paris (75)

**La mesure des produits de glycation avancée par
autofluorescence cutanée prédit la mortalité à 7 ans
dans une population de sujets âgés**

Directeur de thèse : Pr Vincent RIGALLEAU, PU-PH

Rapporteur de thèse : Pr Jean-Daniel LALAU, PU-PH

Membres du jury :

Pr Isabelle BOURDEL-MARCHASSON, PU-PH, Présidente du jury

Pr Jean-Daniel LALAU, PU-PH

Dr Delphine DEMARSY, PH

Dr Catherine FEART

Pr Vincent RIGALLEAU, PU-PH

REMERCIEMENTS

À **Monsieur le Professeur RIGALLEAU**, pour avoir accepté d'encadrer ce travail et m'avoir guidée avec tant de bienveillance. Merci pour votre patience, vos précieux conseils et votre rigueur scientifique exemplaire. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À **Madame le Professeur BOURDEL-MARCHASSON**, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour la richesse de vos enseignements lors de mon stage en gériatrie. Veuillez trouver ici l'expression de ma grande admiration et de ma reconnaissance.

À **Monsieur le Professeur LALAU**, pour m'avoir fait l'honneur de relire ce travail et d'accepter d'en juger l'intérêt scientifique. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À **Madame le Docteur DEMARSY**, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de figurer parmi les membres du jury. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

À **Madame le Docteur FEART**, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de figurer parmi les membres du jury. Soyez assurée de ma grande reconnaissance.

À toute l'équipe de l'ISPED : **Catherine Helmer, Mélanie Le-Goff, Décile Delcourt, Audrey Cougnard-Grégoire, Mathilde Reydit**, pour m'avoir accompagnée avec bienveillance pour ce premier projet de recherche.

Aux équipes soignantes qui m'ont accueillie et tant appris pendant ces trois années d'internat.

À mes co internes pour tous ces moments partagés.

À mes parents, pour leur immense soutien et leur présence constante ces dernières années malgré la distance. Vous êtes ma plus grande inspiration, rien n'aurait été possible sans vous.

À ma sœur Justine, toujours de bon conseil...

LISTE DES ABREVIATIONS

95%CI: Intervalle de confiance à 95%

ADL: Activités de la vie quotidienne

AGE: *Advanced Glycation End Products*

AU: *Arbitrary Unit*

CEL: Carboxyéthyl-lysine

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*

CML: Carboxyméthyl-lysine

DFG: Débit de filtration glomérulaire

DT1: Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HR: *Hazard ratio*

HTA: Hypertension artérielle

IADL: Activités instrumentales de la vie quotidienne

INCa: Institut National du Cancer

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MRC: Maladie rénale chronique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

RAGE: *Receptor for Advanced Glycation End Products*

RRID: *Renal Risk in Derby*

SAF: Autofluorescence cutanée

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VEGF: *Vascular Endothelium Growth Factor*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
RAPPELS DES CONNAISSANCES	6
1. Les produits de glycation avancée	6
A. Définition et formation	
B. Origine exogène	
C. Métabolisme	
D. Effets in vivo	
2. L'autofluorescence cutanée	9
A. Développement de la technique d'autofluorescence cutanée	
B. Avantages et limites de l'autofluorescence cutanée	
C. Applications	
3. Les particularités du diabète chez le sujet âgé	12
A. Epidémiologie	
B. Particularités de la physiopathologie du diabète chez les sujets âgés	
C. Pronostic du diabète chez les sujets âgés	
D. Recommandations spécifiques	
4. Les particularités de la maladie rénale chronique chez le sujet âgé	19
A. Le vieillissement rénal	
B. Définition de la maladie rénale chronique et épidémiologie	
C. Pronostic	
5. Mortalité des personnes âgées	25
A. Evolution de l'espérance de vie et lieux de décès	
B. Causes de décès	
C. Décès d'origine tumorale	
D. Décès d'origine cardiovasculaire	
OBJECTIF DE L'ETUDE	29
MATERIELS ET METHODES	30
RESULTATS	33
DISCUSSION	38
CONCLUSION	43
BIBLIOGRAPHIE	44

INTRODUCTION

Le vieillissement est un enjeu de santé publique mondial. En raison de la croissance démographique et de l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de personnes âgées est en augmentation dans le monde. Les Nations Unies prévoient un doublement du nombre de personnes âgées de plus de 65 ans en 30 ans à l'échelle mondiale, passant de 700 millions d'individus en 2020 à 1,5 milliard en 2050 (1).

Le continent européen est particulièrement concerné. L'office de statistiques de l'Union Européenne Eurostat prévoit que la proportion d'Européens âgés de plus de 65 ans devrait passer de 20,3% en 2019 à 28% en 2060 (2). Aujourd'hui, cette tranche d'âge représente la majorité des décès dans la population.

Il existe plusieurs trajectoires de vieillissement et les personnes âgées sont un groupe hétérogène, dont le risque de mortalité dépend en grande partie du niveau de fragilité et des comorbidités. L'un des enjeux est d'évaluer l'effet cumulatif de ces comorbidités, notamment métaboliques, sur le risque de mortalité.

Les produits de glycation avancée, molécules ingérées et produites tout au long de la vie, sont impliquées dans le vieillissement et dans la physiopathologie de nombreuses maladies. Leur mesure est un reflet à long terme de la mémoire métabolique.

Dans ce travail, nous nous intéresserons aux produits de glycation avancée mesurés par autofluorescence cutanée et à leur intérêt pour prédire la mortalité chez les sujets âgés.

RAPPEL DES CONNAISSANCES

1. Les produits de glycation avancée

A. Définition et formation

Les produits de glycation avancée (AGE), sont un groupe de molécules formées dans l'organisme par une réaction non enzymatique qui se déroule en plusieurs étapes, appelée réaction de Maillard, du nom du biochimiste à l'origine de leur découverte au début du XX^e siècle.

La première étape est une réaction entre un groupe aldéhyde porté par certains sucres dits « réducteurs » (tels que le glucose, le fructose ou le galactose) et un groupe amine libre d'un acide aminé, ce qui aboutit à la formation de produits intermédiaires appelés bases de Schiff. Les facteurs influençant la réaction sont la durée, la température, et la concentration en sucres disponibles (3).

La deuxième étape consiste en un réarrangement moléculaire pour former des produits d'Amadori. Un produit de cette étape est l'hémoglobine glyquée (HbA1c), largement employée en médecine pour apprécier l'équilibre du diabète. Elle est issue du réarrangement d'une base de Schiff labile (pré-HbA1c), elle-même produite par la réaction entre l'hémoglobine A1 et le glucose.

La dernière étape consiste en une série de réactions complexes qui aboutissent à la formation des produits terminaux : les AGE. Contrairement aux deux étapes précédentes, celle-ci n'est pas réversible.

Il existe également une autre voie de formation par l'oxydation de glucides, de lipides, ou d'acides aminés, formant des aldéhydes réactifs qui sont ensuite transformés en AGE. Cette voie est dépendante du stress oxydatif (4).

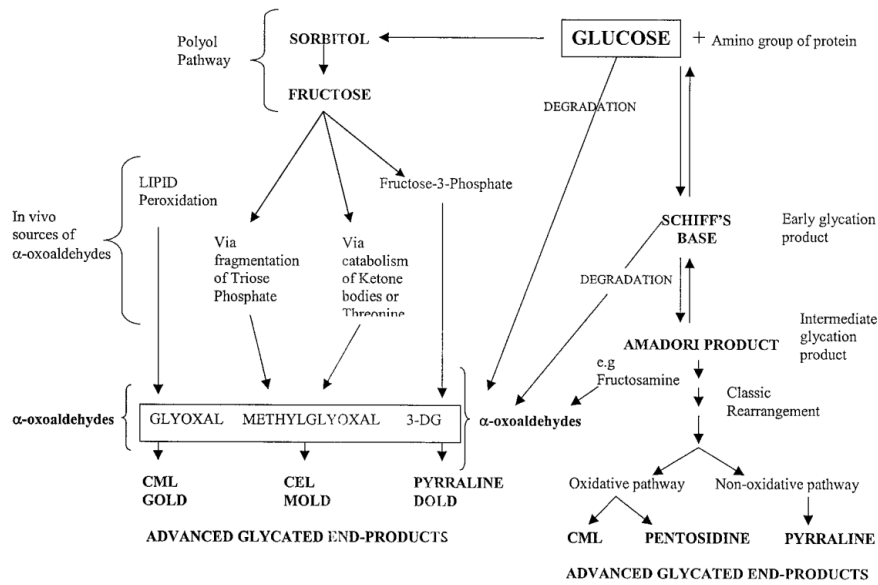


Figure 1 : Voies de formation des AGE (3)

Les AGE connus à ce jour forment un groupe complexe et hétérogène. Certains ont toutefois été largement étudiés et sont bien caractérisés, par exemple la Pentosidine et la Carboxyméthyl-lysine (CML).

Dans le diabète, l'hyperglycémie chronique favorise la réaction de Maillard et la formation endogène d'AGE. La quantité d'AGE accumulée est d'autant plus importante que le diabète est ancien et l'hyperglycémie importante.

B. Origine exogène

La réaction de Maillard intervient également lors de la préparation et de la transformation d'aliments. La quantité d'AGE formée dépend du type d'aliment et des conditions de cuisson. Elle est plus importante s'il s'agit de produits d'origine animale, riches en protéines et en graisses, et si la cuisson est prolongée, à haute température, et en milieu sec (5). Les aliments ultra-transformés et industriels sont donc particulièrement riches en AGE.

Certaines études estiment à environ 10% la proportion d'AGE alimentaires ingérés qui sont absorbés lors de la digestion (6). Après un régime pauvre en AGE, les taux d'AGE plasmatiques ont pu diminuer de 30-40% chez des volontaires sains (5). Ces AGE exogènes contribuent de manière significative à la quantité d'AGE dans l'organisme.

Le tabac constitue également une source exogène d'AGE (7).

C. Métabolisme

Une fois formés, certains AGE s'accumulent dans les tissus avec le temps en formant des liaisons covalentes avec certaines protéines, notamment celles à demi-vie longue comme le collagène.

Une partie des AGE circulants est éliminée par le rein. En cas d'insuffisance rénale, la clairance des AGE est diminuée et leur production stimulée par la présence d'un stress oxydatif de bas grade (4). En cas d'insuffisance rénale terminale, la concentration plasmatique en résidus de CML (Carboxymethyl-lysine) est trois fois plus élevée par rapport aux sujets sans insuffisance rénale (8).

D. Effets in vivo

Les conséquences délétères des AGE ont été largement étudiées et sont liées à plusieurs mécanismes. Tout d'abord par le phénomène de glycation des protéines : en provoquant des liaisons avec certaines protéines, les AGE induisent une dégradation progressive de leurs fonctions. Par ailleurs, les AGE peuvent se lier à un récepteur de surface cellulaire appelé RAGE (*Receptor for Advanced Glycation end Products*). La liaison des AGE à leur récepteur RAGE a pour conséquence la formation de radicaux libres et l'apparition d'un stress oxydatif, ainsi que l'activation de certaines voies de signalisation intracellulaires (telles que la voie des MAP Kinases, JAK/STAT et NFκB), la production de cytokines, de facteurs de croissance tel que le VEGF (*Vascular Endothelium Growth Factor*), et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

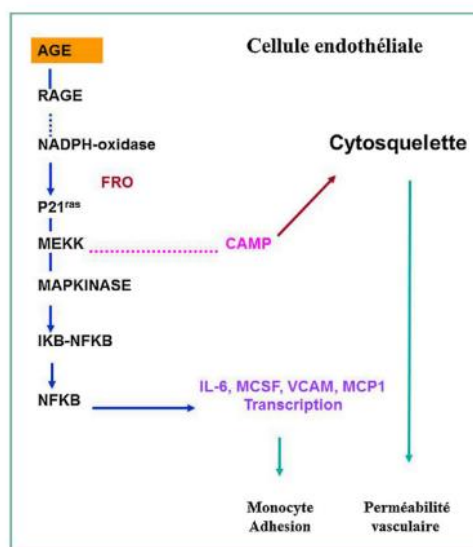


Figure 2 : Activation cellulaire secondaire à la liaison des AGE au récepteur RAGE (9)

2. L'autofluorescence cutanée

A. Développement de la technique d'autofluorescence cutanée

Les premières techniques de mesure des AGE dans les tissus *in vivo* reposaient sur le caractère fluorescent de certains d'entre eux. Dans les années 1980, il apparaissait déjà que des produits fluorescents pouvaient être issus de la réaction entre le collagène et le glucose en conditions physiologiques.

Avec une demi-vie d'environ 10 ans, le collagène se renouvelle lentement, ce qui en fait un bon marqueur de l'accumulation tissulaire des AGE au cours de la vie (10). De plus, il est facilement accessible à un prélèvement par une biopsie cutanée. Les premières études sur des biopsies cutanées retrouvaient une augmentation linéaire avec l'âge de la fluorescence associée au collagène, et une accumulation 2,4 fois plus importante chez les sujets diabétiques par rapport aux témoins (11).

D'autres techniques de mesure modernes ont été développées en fonction des AGE, par exemple la chromatographie en phase liquide à haute performance pour la pentosidine (12), ou la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse pour la CML (Carboxyméthyl-lysine) et la CEL (Carboxyethyl-lysine) (13).

Finalement, une technique a été développée pour mesurer de façon simple et non invasive l'accumulation tissulaire des AGE, à savoir l'autofluorescence cutanée. Elle nécessite d'être équipé d'un lecteur d'AGE, appareil qui émet des rayons lumineux ultra-violet sur une surface de la peau, généralement sur l'avant-bras. La fluorescence est ensuite détectée par spectrométrie. La valeur d'autofluorescence cutanée est obtenue par un calcul en divisant l'intensité lumineuse moyenne émise (dans l'intervalle 420-600nm) par l'intensité lumineuse moyenne réfléchie (dans l'intervalle 300-420nm), multiplié par 100. Elle est exprimée en unités arbitraires (AU) (14).

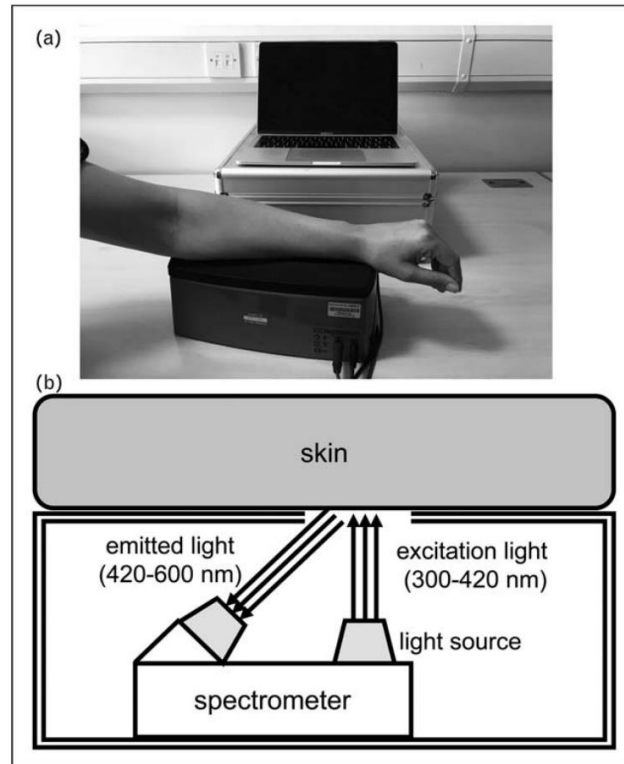


Figure 3 : Photographie d'un lecteur d'AGE et illustration de son fonctionnement (14)

B. Avantages et limites de l'autofluorescence cutanée

Des études visant à valider la technique d'autofluorescence par rapport à des biopsies cutanées sur les mêmes sites ont retrouvé une bonne corrélation entre l'autofluorescence et la quantité d'AGE cutanés, y compris les AGE non fluorescents (4). L'autofluorescence est donc à la fois moins invasive que la biopsie cutanée mais tout aussi performante. Elle présente par ailleurs une bonne reproductibilité, avec un pourcentage d'erreur proche de 5% pour des mesures d'autofluorescence répétées (15). Cette technique présente toutefois des inconvénients. Elle n'est pas applicable à certains phototypes de peaux foncées, qui absorbent davantage les rayons lumineux. Selon les phototypes, si la réflectivité des rayons lumineux est inférieure à 6%, aucun résultat ne sera rendu par l'appareil. Par ailleurs, elle n'est pas spécifique, car elle ne permet pas de distinguer les différents AGE.

C. Applications

L'autofluorescence a été utilisée comme « marqueur de mémoire métabolique », ce qui désigne la persistance d'un effet néfaste à long terme d'une hyperglycémie, y compris après correction de celle-ci, par le biais d'un stress oxydatif. Dans une étude portant sur 328 sujets âgés, l'autofluorescence était positivement associée aux valeurs de glycémie et d'HbA1c 10 ans auparavant, mais pas aux valeurs simultanées à la mesure (16).

Dans le diabète, l'autofluorescence est associée au risque de complications macroangiopathiques (17) et microangiopathiques (18) et à leur sévérité (19). L'utilisation de l'autofluorescence en complément du score *UKPDS* permet de mieux identifier les patients diabétiques à haut risque d'évènements cardiovasculaires (20).

L'autofluorescence a également montré son intérêt pronostic pour la mortalité dans l'insuffisance rénale chronique, y compris chez des patients au stade d'insuffisance rénale chronique terminale traités par hémodialyse (21) ou par dialyse péritonéale (22).

3. Les particularités du diabète chez le sujet âgé

A. Epidémiologie

Le diabète se définit comme un état d'hyperglycémie chronique en rapport avec une carence insulinaire et/ou une insulino-résistance. Il est diagnostiqué selon des critères proposés par l'OMS :

- Une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L) vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie veineuse ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) ;
- Ou une glycémie veineuse ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L), 2 heures après une charge orale de 75g de glucose.

On distingue plusieurs types de diabète. Les principaux sont le type 1, secondaire à la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans produisant l'insuline, et le type 2, lié à une résistance à l'action de l'insuline associée à un déficit insulinosécrétoire variable.

En France en 2019, on dénombrait 3 964 600 personnes prises en charge pour diabète selon les données de l'assurance maladie, ce qui est certainement une sous-estimation du nombre réel de personnes diabétiques en France, certaines étant diagnostiquées tardivement. Une majorité d'entre elles (62,6%) était âgée de plus de 65 ans, avec un âge moyen de 67 ans pour les hommes et 69 ans pour les femmes. La prévalence du diabète augmente avec l'âge, et ce jusqu'à 85 ans, où elle cesse de progresser (23).

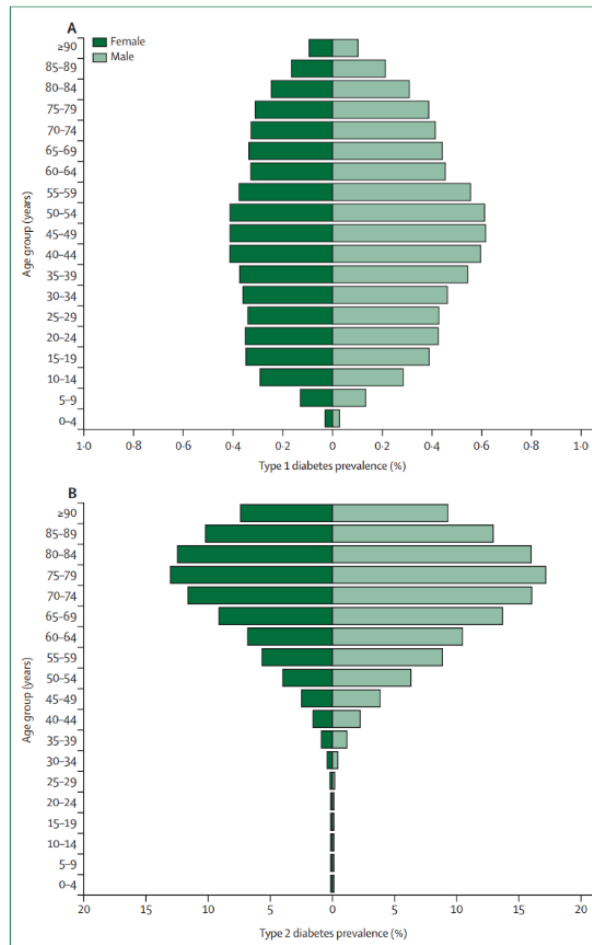


Figure 4 : Prévalence du diabète de type 1 et de type 2 en fonction des groupes d'âges chez les hommes et les femmes en Angleterre en 2011 (24)

Le diabète représente un enjeu de santé publique et une source de dépenses non négligeable pour l'assurance maladie en France, à hauteur de 8,965 milliards d'euros de dépenses (hospitalisations, soins de ville et prestations en espèces) pour l'Assurance Maladie en 2020 (25). Une partie de ces dépenses est liée à la prise en charge des complications cardiovasculaires et rénales du diabète. Il faut y ajouter chez les personnes âgées le coût de la perte d'indépendance lié au diabète.

Les sujets âgés diabétiques ont majoritairement un diabète de type 2 (26). Dans une étude sur 57 930 personnes aux Etats Unis en 2016-2017, la prévalence du diabète de type 2 augmentait après 65 ans jusqu'à représenter 94,9% du total des sujets diabétiques. La prévalence du diabète de type 1 était stable par rapport aux autres classes d'âges (0,6%), mais ne représentait plus que 3,3% du total des sujets diabétiques.

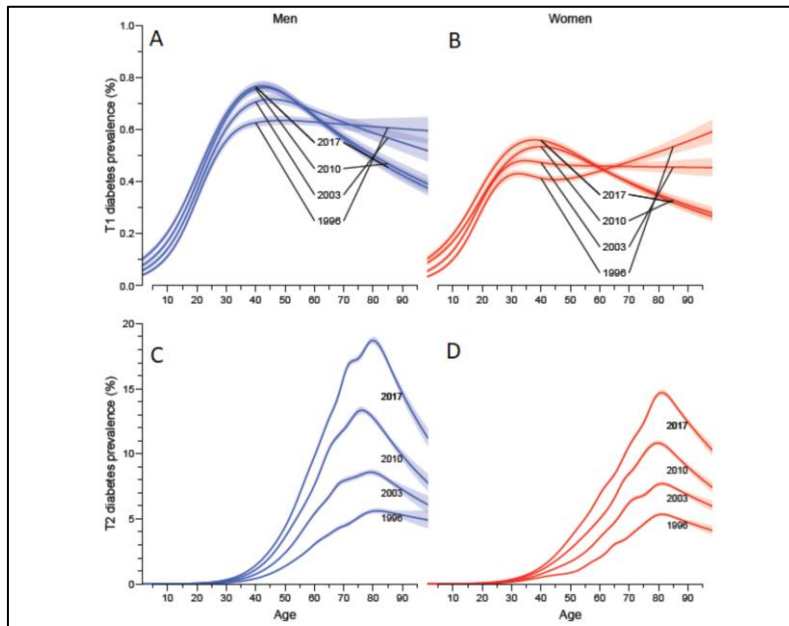


Figure 5: Prévalences du diabète de type 1 (A, B) et de type 2 (C, D) au Danemark en 1996, 2003, 2010, et 2017, en fonction de l'âge (27)

Le pic d'incidence du diabète se situe entre 65 et 79 ans. Une proportion non négligeable de sujets âgés a un diabète de découverte récente : environ la moitié des 60-69 ans a un diabète connu depuis moins de 10 ans. Bien que cette proportion diminue à partir de 60 ans, et qu'elle est certainement surestimée par des diagnostics tardifs, on compte tout de même 20% des diabétiques de plus de 80 ans qui ont un diabète découvert depuis moins de 5 ans (28).

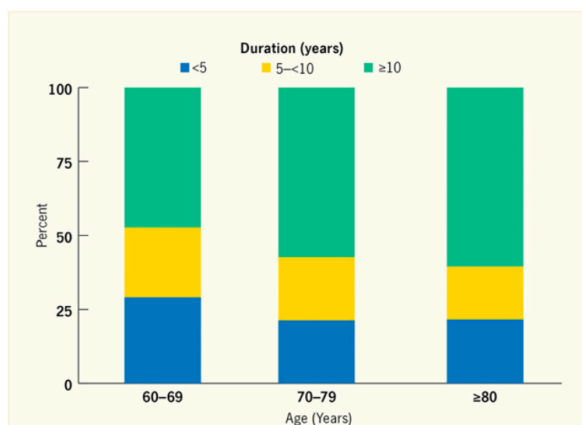


Figure 6 : Ancienneté du diabète chez des adultes > 60 ans, par groupes d'âge (2009-2010) (29)

B. Particularités de la physiopathologie du diabète chez les sujets âgés

Avec le vieillissement, la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas diminue. S'ajoute à cela un phénomène d'insulinorésistance, y compris en l'absence d'obésité, touchant en particulier les muscles squelettiques (30). Ces modifications du métabolisme favorisent l'hyperglycémie et le développement d'un diabète.

C. Pronostic du diabète chez les sujets âgés

Chez les personnes âgées, le diabète expose à un état de fragilité (31), en particulier en présence de complications (32). Cette fragilité signifie une réduction des capacités d'adaptation au stress et une vulnérabilité vis-à-vis du risque d'évènements médicaux (chutes, perte d'indépendance, voire décès). Évaluée par plusieurs marqueurs (cognition, mobilité, nutrition, activité physique, force), la fragilité a une meilleure valeur prédictive que les comorbidités pour le risque de dépendance (33).

Cette association entre diabète et fragilité est multifactorielle, faisant intervenir plusieurs phénomènes:

- Les complications macroangiopathiques exposent au risque d'évènements cardio-vasculaires, notamment d'ischémie coronarienne, d'AVC et d'artériopathie des membres inférieurs, qui peuvent entraîner une perte d'indépendance (34).
- Le risque de troubles cognitifs est majoré au cours du diabète en raison de l'effet néfaste à la fois de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie iatrogène. Ce risque concerne à la fois la démence vasculaire (RR 2,48) et la maladie d'Alzheimer (RR 1,46) (35).
- Les chutes sont favorisées par la sarcopénie, accentuée dans le diabète, ainsi que par la neuropathie périphérique et dysautonomique (hypotension orthostatique), la polymédication, la survenue d'hyperglycémies, et les troubles visuels (rétinopathie diabétique).
- Les troubles de l'humeur sont également associés au diabète, en particulier les symptômes dépressifs.

Le diabète est associé à un excès de risque de mortalité. En Angleterre, les sujets âgés de 60-79 ans avaient un risque de décéder plus important que les sujets non-diabétiques, avec un HR à 1,91 pour les hommes et 2,53 pour les femmes (24). Toutefois, cet excès de risque de mortalité semble moins marqué par rapport à des sujets diabétiques plus jeunes, le vieillissement étant associé à une diminution de l'effet d'une seule maladie sur le risque de mortalité et par une espérance de vie plus limitée et donc un risque plus faible de développer des complications.

Cet excès de risque de mortalité s'atténue également lorsque l'âge au diagnostic est plus tardif (36). L'ancienneté du diabète est un facteur pronostique indépendant de survenue d'évènements cardiovasculaires et de mortalité (37).

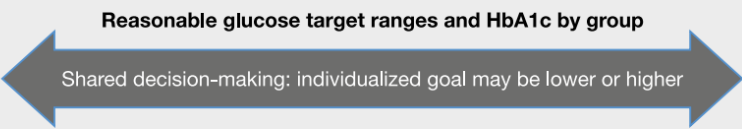
D. Recommandations spécifiques

Les sujets âgés diabétiques sont un groupe hétérogène. L'impact d'un diabète sera différent selon la présence associée d'une fragilité, d'une dépendance fonctionnelle, ou de comorbidités telles que des troubles cognitifs.

C'est pourquoi il est recommandé de faire une évaluation globale du patient avant la mise en place d'objectifs glycémiques et d'un traitement anti-hyperglycémiant.

Les recommandations internationales de l'*Endocrine Society* en 2019 fixent des objectifs glycémiques et d'HbA1c différents selon le profil des personnes âgées diabétiques, en distinguant trois groupes :

- Les sujets en bonne santé (peu de comorbidités, faible niveau de dépendance pour les IADL) ;
- Les sujets dont la santé est modérément altérée (davantage de comorbidités, éventuellement associées à des troubles cognitifs légers ou une dépendance pour les IADL) ;
- Les sujets dont la santé est altérée (comorbidité au stade terminal et/ou troubles cognitifs modérés à sévères et/ou dépendance pour les ADL et/ou vivant en institution).

Overall Health Category		Group 1: Good Health	Group 2: Intermediate Health	Group 3: Poor Health
Patient characteristics		No comorbidities or 1-2 non-diabetes chronic illnesses* and No ADL ^ε impairments and ≤1 IADL impairment	3 or more non-diabetes chronic illnesses* and/or Any one of the following: mild cognitive impairment or early dementia ≥2 IADL impairments	Any one of the following: End-stage medical condition(s)** Moderate to severe dementia ≥2 ADL impairments Residence in a long-term nursing facility
		Reasonable glucose target ranges and HbA1c by group 		
Use of drugs that may cause hypoglycemia (e.g., insulin, sulfonylurea, glinides)	No	Fasting: 90-130 mg/dL Bedtime: 90-150 mg/dL <7.5%	Fasting: 90-150 mg/dL Bedtime: 100-180 mg/dL <8%	Fasting: 100-180 mg/dL Bedtime: 110-200 mg/dL <8.5% ^γ
	Yes ^ε	Fasting: 90-150 mg/dL Bedtime: 100-180 mg/dL ≥7.0 and <7.5%	Fasting: 100-150 mg/dL Bedtime: 150-180 mg/dL ≥7.5 and <8.0%	Fasting: 100-180 mg/dL Bedtime: 150-250 mg/dL ≥8.0 and <8.5% ^γ

Note: While glucose targets are highlighted for each group in this framework, overall health categories can also be considered for other treatment goals such as blood pressure and dyslipidemia. See Appendix A on "How to use the conceptual framework."

* Coexisting chronic illnesses may include osteoarthritis, hypertension, chronic kidney disease stages 1-3, or stroke, among others.

**One or more chronic illnesses with limited treatments and reduced life expectancy. These include metastatic cancer, oxygen-dependent lung disease, end-stage kidney disease requiring dialysis, and advanced heart failure.

^ε As long as achievable without clinically significant hypoglycemia; otherwise, higher glucose targets may be appropriate. Note also that the lower HbA1c boundary was included as data suggesting increased hypoglycemia and mortality risk at lower HbA1c levels are strongest in the setting of insulin use. However, the lower boundary should not reduce vigilance for detailed hypoglycemia assessment.

^γ HbA1c of 8.5% correlates with an average glucose level of approximately 200 mg/dL. Higher targets than this may result in glycosuria, dehydration, hyperglycemic crisis and poor wound healing.

^ε ADLs include bathing, dressing, eating, toileting, and transferring, and IADLs include preparing meals, shopping, managing money, using the telephone, and managing medications.

Figure 7 : Cadre conceptuel pour considérer la santé globale et détermination des objectifs cliniques chez les adultes âgés de plus de 65 ans (28). IADL: Instrumental Activity of Daily Living; ADL: Activity of Daily Living; SU: Sulfamides hypoglycémiant

La stratégie de contrôle glycémique comporte plusieurs spécificités:

- Il est recommandé d'adapter les traitements anti-hyperglycémiants de façon à prévenir la survenue d'hypoglycémies. En effet, la survenue d'hypoglycémies majore le risque de chutes traumatiques, donc de perte d'indépendance fonctionnelle. Elle est également associée aux troubles cognitifs et à la mortalité. Certains traitements exposant particulièrement aux hypoglycémies (sulfamides hypoglycémiants, glinides) sont à éviter, et l'insuline doit être utilisée avec précaution.

- Toutefois, cette stratégie ne doit pas conduire à négliger les situations d'hyperglycémie. En effet, l'hyperglycémie expose au risque de déshydratation, d'infections, et de complications graves telles que le coma hyperosmolaire. Cette complication sévère est associée à une mortalité importante. Sa survenue est favorisée chez les personnes âgées par la diminution de la perception de la soif, voire l'impossibilité d'en exprimer le besoin en cas de troubles cognitifs.

Enfin, l'importance de la prise en charge nutritionnelle est soulignée, notamment chez les sujets fragiles :

- Le statut nutritionnel doit être évalué pour dépister et prendre en charge la dénutrition ;
- En cas de fragilité, un régime riche en protéines et en énergie est conseillé afin de prévenir la dénutrition ;
- Les régimes restrictifs sont déconseillés, y compris lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints ;
- Certains traitements pouvant diminuer l'appétit (tels que les agonistes du récepteur au GLP1) sont à utiliser avec prudence chez les personnes à risque de dénutrition.

4. Les particularités de la maladie rénale chronique chez le sujet âgé

A. Le vieillissement rénal

Le rein subit des modifications structurelles et fonctionnelles avec l'âge. Au cours du vieillissement d'adultes en bonne santé, on observe une réduction significative du nombre de néphrons. Le nombre de glomérules comptabilisés sur des reins de donneurs sains passe de 1 008 000 entre 18-29 ans à 660 000 entre 70 et 75 ans, et la proportion de glomérules non fonctionnels augmente parallèlement (38). Ceci s'explique par un phénomène de sclérose glomérulaire, lequel aboutit à une perte de fonction puis à une atrophie d'un nombre croissant de glomérules avec l'âge. Une étude de 1203 biopsies rénales de sujets sains retrouve une augmentation linéaire de la néphrosclérose, de 2,7% entre 18 et 29 ans jusqu'à 73% entre 70 et 77 ans, indépendamment des facteurs de risque de maladie rénale (39).

Macroscopic changes	Reduced size and weight
	Relative cortical atrophy
Vascular changes	Hyalinosis of arterial walls
Glomerular changes	Increased number of sclerosed glomeruli
	Hypertrophy of the remnant glomeruli
	Increased thickness of basal membrane
	Mesangial matrix expansion
Tubular changes	Irregular fusion of foot processes
	Reduction in the number of tubules
	Atrophy of the tubular epithelium
	Tubular dilation
Interstitial changes	Increased thickness of basal membrane
	Interstitial fibrosis

Figure 8: Modifications morphologiques du rein lors du vieillissement (40)

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue dès l'âge adulte, de manière continue, proportionnellement au déclin du nombre de néphrons fonctionnels (41). En effet, il n'existe pas d'augmentation compensatrice du débit de filtration par les néphrons restants (42).

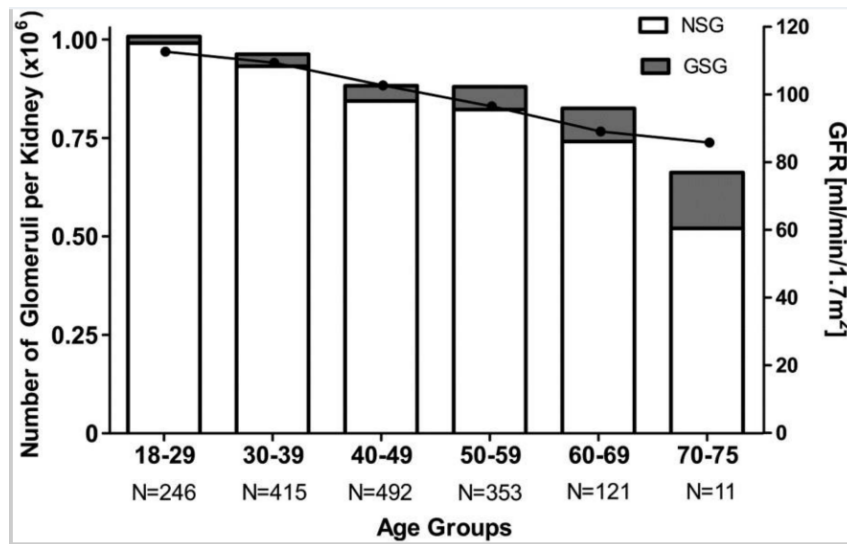


Figure 9 : Déclin du nombre de néphrons et du DFG en fonction des groupes d'âge. NSG : glomérules non sclérotiques, GSG : glomérules globalement sclérotiques (41)

Une méta-analyse européenne a estimé le déclin annuel du DFG à environ 0,72 ml/min/1,73 m² pour les hommes, et à 0,92 ml/min/1,73 m² pour les femmes (43). Des études sur des populations spécifiques de personnes âgées ont retrouvé des déclinés annuels plus rapides à 1,46 mL/min/1,73 m² (MDRD) et à 1,53 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) (44).

Avec le vieillissement, le rein reste capable de maintenir un équilibre hydro-électrolytique dans des conditions normales, mais sa capacité de réabsorption d'eau et de sodium par le tubule diminue, ce qui expose à un risque d'insuffisance rénale aiguë plus important.

B. Définition de la maladie rénale chronique et épidémiologie

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par des anomalies de la structure ou de la fonction rénale, présentes pendant plus de 3 mois (45). Elle est classifiée selon le niveau de DFG et d'albuminurie, ce qui conditionne son pronostic.

CURRENT CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) NOMENCLATURE USED BY KDIGO

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for >3 months, with implications for health. CKD is classified based on Cause, GFR category (G1–G5), and Albuminuria category (A1–A3), abbreviated as CGA.

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

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk. GFR, glomerular filtration rate

Figure 10 : Nomenclature de la maladie rénale chronique (CKD) selon KDIGO (46)

La prévalence de la maladie rénale chronique augmente avec l'âge. Dans l'étude prospective française 3C sur 8 695 participants âgés de plus de 65 ans, la prévalence de la maladie rénale chronique (définie par un DFG < 60mL/min/1,73m²) était de 13,7% selon l'équation MDRD et 12,9% selon l'équation CKD-EPI (38), en grande majorité à un stade modéré. La proportion de participants avec un stade sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m²) était très faible, à 0,3% quelle que soit l'équation utilisée.

Dans les pays développés, l'hypertension artérielle et le diabète sont les principales causes de maladie rénale chronique chez les personnes âgées (46). D'autres maladies peuvent être en causes, notamment l'évolution à long terme d'une uropathie obstructive.

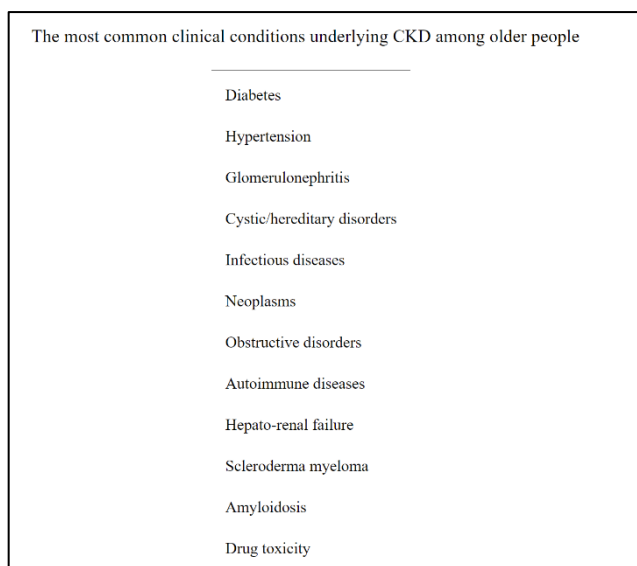


Figure 11: Causes les plus communes de maladie rénale chronique chez les personnes âgées (47)

En pratique, une réduction de DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pendant plus de 3 mois permet de poser le diagnostic de maladie rénale chronique (38,39). Parmi les formules utilisées en routine pour estimer la clairance de la créatinine (CKD-EPI, MDRD, Cockcroft), aucune n'a été développée spécifiquement pour les populations âgées:

- La formule de Cockcroft et Gault est désormais peu utilisée car développée avec des valeurs de créatinine non standardisées par IDMS (spectrométrie de masse à dilution isotopique). Sa prise en compte du poids est source d'imprécision chez les sujets âgés dont la composition corporelle est modifiée. Elle sous-estime fréquemment la fonction rénale dans cette population ;
- La formule MDRD a été développée à partir d'une population composée exclusivement de sujets < 70 ans. Elle est également imprécise et tend à sous-estimer les DFG supérieurs à $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$;

- La formule CKD-EPI, plus récente, est plus précise que la formule MDRD, en particulier pour des DFG élevés. Cette formule est recommandée en pratique clinique chez l'adulte par les recommandations internationales KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

Des formules spécifiques aux populations âgées ont été développées ces dernières années, telles que *Berlin Initiative Study* (BIS) ou *Full Age Spectrum* (FAS), mais elles ne sont pas encore validées par la pratique clinique courante (48).

Les formules d'estimation du DFG couramment utilisées reposent sur les valeurs de créatininémie, ce qui peut amener à surestimer la fonction rénale en cas de dénutrition, situation fréquente chez les sujets âgés. Une méta-analyse rapportait que des valeurs très élevées de DFG étaient ainsi associées à un excès de risque absolu et relatif de mortalité à partir de 50 ans (49). Un marqueur alternatif à la créatinine, la cystatine C, présente l'avantage d'être peu influencé par la masse musculaire, mais son coût élevé limite son utilisation en pratique courante.

Dans les recommandations internationales de l'*European Renal Best Practice Group* pour la prise en charge des sujets âgés avec une MRC à partir du stade 3B (DFG < 45 mL/min/1,73m²), aucune formule n'est formellement privilégiée par rapport aux autres. Toutefois, si une estimation précise du DFG est nécessaire, la formule adaptée CKD-EPI basée sur les dosages combinés de créatinine et de cystatine C est présentée comme une alternative acceptable (50).

Le déclin fonctionnel du rein vieillissant peut être difficile à distinguer d'une insuffisance rénale chronique progressive, au risque de surestimer la prévalence de la MRC chez les personnes âgées. Certaines études ont remis en question les marqueurs de maladie rénale chronique dans cette population, en suggérant que le vieillissement rénal pouvait modifier l'association entre ces marqueurs (DFG et albuminurie) et la survenue d'événements cliniques. Une méta-analyse a été menée par le *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* (CKD-PC) sur 2 millions d'individus à travers le monde, afin d'évaluer l'impact d'une diminution du DFG sur la mortalité et l'évolution vers une insuffisance rénale terminale (ESRD) (49). Une baisse du DFG < 60 ml/min/1,73m² était bien associée à la mortalité et au risque d'ESRD à tous les âges. Toutefois, le risque relatif de mortalité devenait plus faible en avançant en âge : pour un DFG à 45 vs. 80 ml/min/1,73m², les HR ajustés diminuaient progressivement de 3,50 (2,55–4,81) pour les 18–54 ans à 1,35 (1,23–1,48) pour les plus de 75 ans. Certains ont suggéré une adaptation des seuils de DFG pour définir la maladie rénale chronique, afin de les rendre plus sensibles à l'âge (38). D'autres ont retenu le seuil de 45 ml/min/1,73m² comme plus pertinent à partir de 75 ans pour le risque de mortalité cardiovasculaire (44,51).

C. Pronostic

La maladie rénale chronique expose les sujets âgés à une surmortalité. À 80 ans, l'espérance de vie dans la population générale est de 8,3 ans. Elle n'est que de 2,2 ans en cas d'insuffisance rénale chronique terminale, cette surmortalité étant essentiellement d'origine cardiovasculaire (4).

La présence d'une maladie rénale chronique est associée à une plus grande prévalence de la fragilité qui, lorsqu'elle est présente, est prédictive d'hospitalisation et de mortalité chez les sujets âgés (52).

Il existe également un risque de recours à un traitement de suppléance (hémodialyse) en cas d'évolution vers une insuffisance rénale chronique terminale, mais ceci reste théorique et le risque est bien inférieur au risque de mortalité (38).

Enfin, la dégradation de la fonction rénale entraîne un risque spécifique de iatrogénie chez les personnes âgées, souvent polymédiquées, en modifiant la pharmacocinétique de nombreuses molécules.

5. Mortalité des personnes âgées

A. Evolution de l'espérance de vie et lieux de décès

En France, l'espérance de vie à la naissance atteignait 85,3 ans pour les femmes et de 79,4 ans pour les hommes selon les données de l'INSEE pour l'année 2018.

En vingt ans, elle a progressé de 2,9 ans pour les femmes et de 4,7 ans pour les hommes, avec un écart d'espérance de vie entre femmes et hommes de 5,9 ans, l'un des plus élevés d'Europe (53).

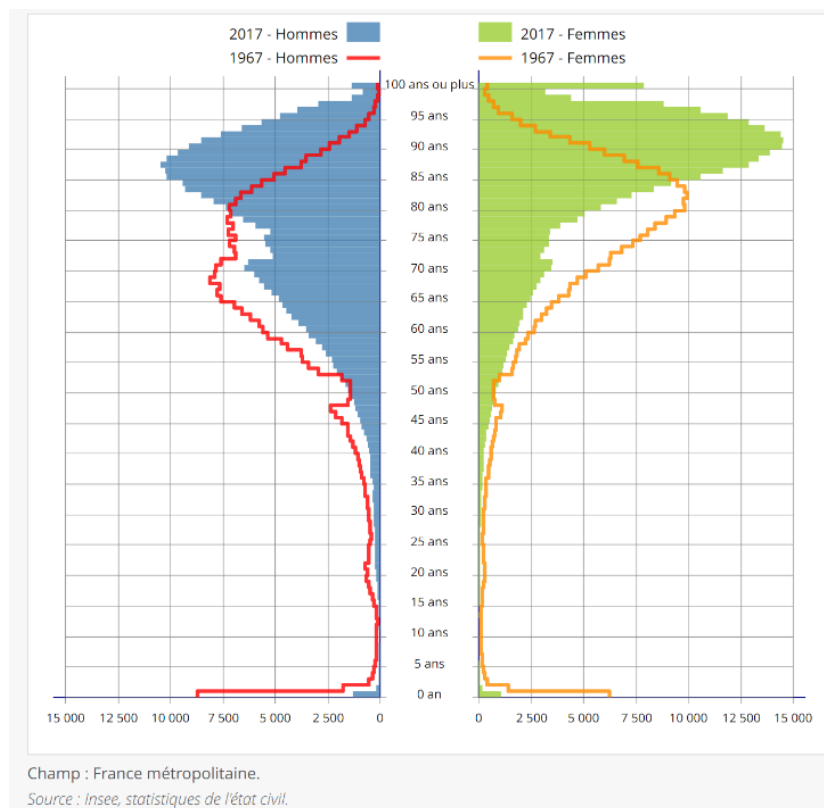


Figure 12 : Répartition des décès en France en 2017 et en 1967, selon l'âge et le sexe (54)

Les lieux de décès varient selon les âges. Les décès en établissement de santé (hôpital, clinique), majoritaires à 65 ans, diminuent ensuite au profit des décès en maisons de retraite ou à domicile.

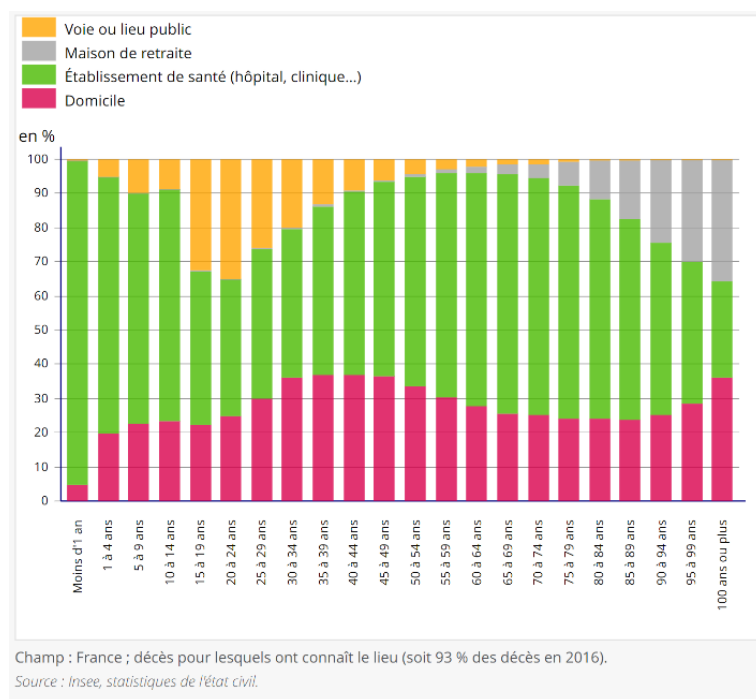


Figure 13 : Décès selon l'âge du décédé et le lieu de décès en 2016 en France (55)

B. Causes de décès

En France, les chiffres de mortalité proviennent du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), lequel comptabilise au niveau national les causes de décès à partir des certificats médicaux de décès.

A partir de 65 ans, les deux principales causes de décès en 2017 sont les pathologies cardiovasculaires (131 439 décès) et tumorales (130 393 décès).

Les autres causes de décès recensées en 2017 sont par ordre décroissant:

- Symptômes et états morbides mal définis (48 494 décès)
- Maladies de l'appareil respiratoire (41 768 décès)
- Maladies du système nerveux et des organes des sens (36 322 décès)
- Causes externes (25 377 décès)

- Troubles mentaux et du comportement (23 110 décès)
- Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (19 758 décès)
- Maladies de l'appareil digestif (18 867 décès)
- Maladies de l'appareil génito-urinaire (10 377 décès).

C. Décès d'origine tumorale

Les décès d'origine tumorale sont majoritaires entre 65 et 85 ans, avec une prédominance masculine. À partir de 85 ans, l'incidence chez les femmes rattrape celle des hommes.

- Chez les hommes, à partir de 65 ans, les décès sont majoritairement représentés par les cancers du poumon (14 198 décès), de la prostate (7 801 décès) et colorectaux (7 679 décès). Ils représentent 46,5 % des décès par cancer dans cette tranche d'âge (56).
- Chez les femmes, à partir de 65 ans, les décès sont majoritairement représentés par les cancers du sein (8 653 décès), colorectaux (7 213 décès) et du poumon (6 306 décès). Ils représentent 43,2 % des décès par cancers dans cette tranche d'âge.

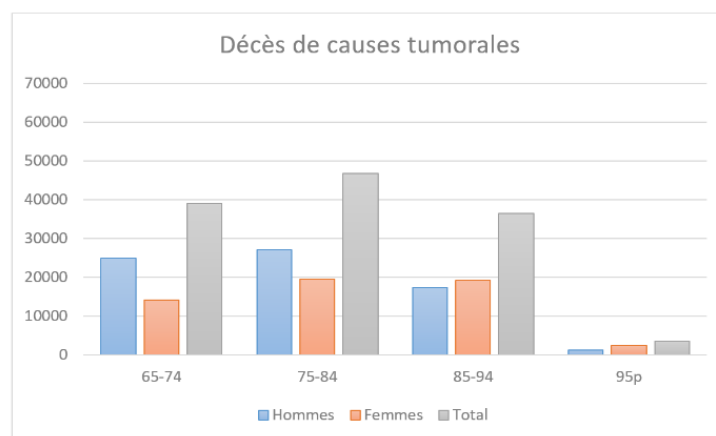


Figure 14 : Moyenne du nombre de décès de causes tumorales entre 2013-2017 chez les adultes âgés de plus de 65 ans en France, en fonction de l'âge et du sexe (57)

La prise en charge des cancers de la personne âgée a évolué ces dernières années avec le développement de l'oncogériatrie, spécialité qui implique la collaboration entre oncologues médicaux, gériatres, et médecins généralistes.

Dans le cadre du plan cancer 2003-2007, l'Institut National du Cancer a permis la création d'unités de coordination en onco-gériatrie (UCOG), animées par la Société Française d'Onco-Gériatrie (SoFOG) et réparties dans les différentes régions. Leurs missions comprennent la coordination de l'organisation des soins, de la formation et l'information et de la recherche (58).

D. Décès d'origine cardiovasculaire

Les décès d'origine cardiovasculaire, dominés par les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébrovasculaires, deviennent majoritaires à partir de 85 ans. La tranche d'âge 85 - 94 ans est particulièrement concernée, avec une prédominance féminine.

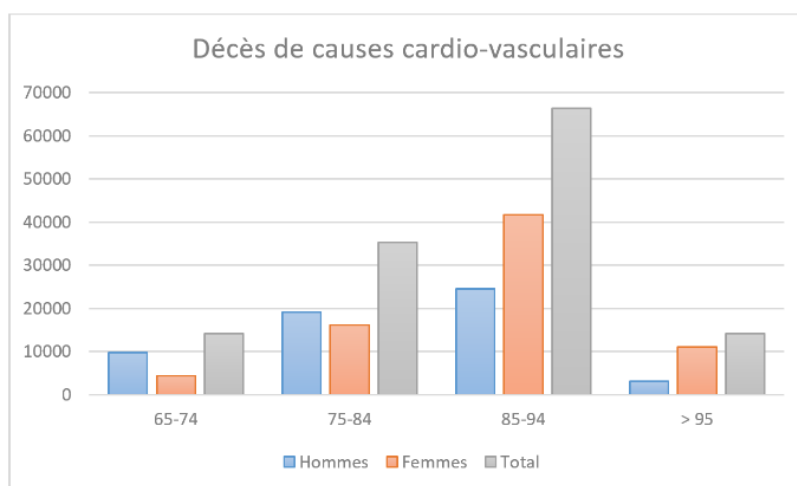


Figure 15 : Moyenne du nombre de décès de causes cardiovasculaires entre 2013-2017 chez les adultes âgés de plus de 65 ans en France, en fonction de l'âge et du sexe (57)

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de notre étude est de déterminer si l'autofluorescence cutanée prédit le risque de mortalité toute cause après un suivi de 7 ans dans une population de 451 de sujets âgés de plus de 65 ans non-institutionnalisés.

Nous prendrons en considération le diabète et l'insuffisance rénale, deux pathologies connues pour influencer l'autofluorescence et la mortalité.

Ce travail a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans la revue NMCD (Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases) le 08 août 2022.

MATERIELS ET METHODES

Population de l'étude

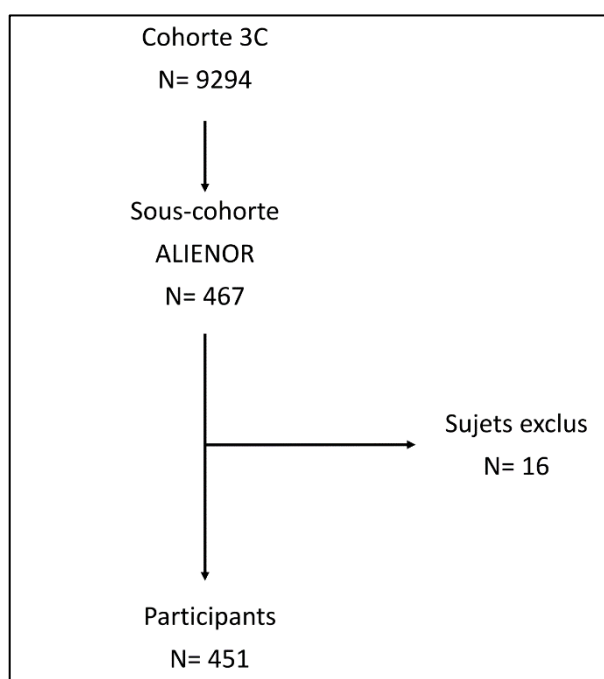
Notre étude est réalisée en population générale, les participants étant issus de l'étude prospective Three-City (3C) dont l'objectif est d'évaluer le risque de troubles cognitifs chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Au total, 9294 participants ont été recrutés à partir de listes électorales entre 1999 et 2001 dans trois villes françaises (Bordeaux, Dijon and Montpellier).

L'étude ophtalmologique ALIENOR est constituée de 467 participants de la cohorte 3C qui ont bénéficié entre 2009 et 2011 d'une évaluation ophtalmologique et d'une mesure d'autofluorescence cutanée.

Parmi eux, 10 participants ont été exclus pour des données manquantes et 6 autres ont été exclus parce que leur fonction rénale s'est améliorée entre l'inclusion dans 3C (1999-2001) et l'inclusion dans ALIENOR (2009-2011).

Notre étude porte donc sur 451 participants de la cohorte ALIENOR, qui ont bénéficié d'un suivi pendant 6,4 ans en moyenne (écart-type: 1,8).

Le protocole de l'étude 3C a été approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire du Kremlin Bicêtre, et tous les participants ont signé un consentement.



Mesure de l'autofluorescence cutanée

L'autofluorescence cutanée a été mesurée à l'hôpital universitaire de Bordeaux grâce à un lecteur d'AGE (DiagnOptics Technologies B.V., Groningen, Pays-Bas). Le lecteur éclaire une surface d'1 cm² de peau sur l'avant-bras. La valeur d'autofluorescence (en AU) est obtenue en divisant l'intensité lumineuse émise par la source d'excitation (entre 420 et 600nm) par l'intensité lumineuse réfléchie par la peau (entre 300 et 420nm).

La mesure d'autofluorescence n'étant pas réalisable sur tous les phototypes de peau, les 467 participants qui ont bénéficié de cette mesure avaient une réflectance cutanée des ultraviolets >10%, ce qui excluait les phototypes V et VI.

Recueil de données

Les participants ont bénéficié d'un entretien à domicile lors de l'inclusion et d'une visite de suivi à 10 ans. Au cours de ces entretiens, des questionnaires standardisés permettaient d'évaluer les caractéristiques sociodémographiques, les habitudes de vie, l'état de santé physique et mental, et la prise de médicaments. Les facteurs de risque cardiovasculaire, y compris le tabagisme, étaient recueillis. Un examen clinique permettait d'évaluer le poids, la taille, et la pression artérielle. Enfin, une prise de sang a été réalisée pour mesurer la créatininémie, la glycémie, les triglycérides et le cholestérol.

Le diabète est défini par une glycémie à jeun > 7 mmol/L ou une glycémie non à jeun > 11 mmol/L, ou par la prise de traitement(s) anti-hyperglycémiant(s).

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par un DFG < 60 mL/min/1,73m² selon la formule CKD-EPI.

La maladie cardiovasculaire est définie par un antécédent d'infarctus du myocarde ou un geste de revascularisation coronaire, ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral hospitalisé.

L'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg ou par la prise de traitement(s) antihypertenseur(s).

L'hypercholestérolémie est définie par un taux de cholestérol total plasmatique > 6,20 mmol/L ou par la prise de traitement(s) hypocholestérolémiant(s).

L'hypertriglycéridémie est définie par des triglycérides plasmatiques > 1,7 mmol/L.

Analyse statistique

L'association entre l'autofluorescence cutanée à l'inclusion et la mortalité a été étudiée par une analyse de régression de Cox multivariée, initialement ajustée sur l'âge et le sexe.

Le diabète et l'insuffisance rénale ont ensuite été introduits séparément dans le modèle, en vérifiant les interactions entre ces deux variables et l'autofluorescence.

Parce qu'il existait une interaction significative entre l'insuffisance rénale et l'autofluorescence dans leur relation avec la mortalité, nous avons stratifié selon la présence d'une insuffisance rénale à l'inclusion. Pour chacun des deux groupes, l'association avec la mortalité a été évaluée, après ajustement selon l'âge et le sexe, puis en introduisant le diabète dans le modèle.

Les valeurs de $p < 0,05$ sont considérées comme statistiquement significatives.

Les analyses ont été faites sur le logiciel SAS Software (version 9.4 SAS Institute).

RESULTATS

Population

Les 451 participants de notre étude étaient âgés de 82 ans en moyenne (écart-type : 4,1 ans) et composés pour 62,3% de femmes (N=281). La valeur moyenne d'autofluorescence était de 2,8 AU (écart-type : 0,6). La prévalence du diabète à l'inclusion était de 17,7% (N=68 sujets) et celle de la maladie rénale chronique (MRC) était de 35% (N=130 sujets). Les sujets présentant une MRC avaient en majorité un stade modéré (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m²), et 4 sujets présentaient une MRC au stade sévère (DFG <30 ml/min/1,73m²).

Table 1: Caractéristiques de la population lors de la mesure de SAF (2009-2011) en fonction de la survie pendant le suivi

	Total (n=451)	Décédés pendant le suivi (n=144)	Non décédés pendant le suivi (n=307)	p-value*
Age (années)	82,0 (4,1)	83,9 (4,8)	81,1 (3,5)	<0,0001
Sexe (hommes)	170 (37,7)	64 (44,4)	106 (34,5)	0,03
Diabète	68 (17,7)	29 (25,9)	39 (14,4)	0,004
MRC	130 (35,0)	49 (45,8)	81 (30,6)	0,008
IMC (kg/m ²)				0.44
<25	217 (48,1)	77 (53,5)	140 (45,6)	
25-30	171 (37,9)	45 (31,2)	126 (41,0)	
>30	63 (14,0)	22 (15,3)	41 (13,4)	
Maladie cardiovasculaire	61 (13,5)	29 (20,1)	32 (10,4)	0,002
Hypertension artérielle	375 (84,5)	125 (87,4)	250 (83,1)	0,20
Hypercholestérolémie	261 (62,4)	83 (66,4)	178 (60,8)	0,24
Hypertriglycéridémie	71 (19,1)	17 (15,9)	54 (20,4)	0,47
Tabagisme actuel ou sevré	160 (35,5)	59 (41,0)	101 (32,9)	0,08
SAF	2,8 (0,6)	2,9 (0,7)	2,7 (0,6)	0,0005

SAF: Autofluorescence cutanée; MRC: Maladie rénale chronique; IMC: Indice de masse corporelle

Valeurs exprimées en n (%) sauf âge et SAF qui sont en moyenne (écart type)

Nombre de participants avec données manquantes: diabète (n= 68), DFG (n= 79), hypertension (n= 7), hypercholestérolémie (n= 33), hypertriglycéridémie (n= 79)

* Calculé à partir d'un modèle de Cox non ajusté

Mortalité

La durée de suivi était de 6,4 ans en moyenne (écart type 1,8), avec une médiane de 7 ans, et s'étendait de 0,1 à 8,5 ans. Au total, 144 participants (31,9%) sont décédés pendant le suivi. En comparaison avec les sujets ayant survécu, les sujets décédés pendant le suivi étaient plus âgés, plus fréquemment des hommes, et présentaient plus souvent un diabète (25,9% contre 14,4%), une maladie rénale chronique (45,8% contre 30,6%), ou une maladie cardiovasculaire (20,1% contre 10,4%) à l'inclusion. Leur autofluorescence à l'inclusion était plus élevée, à hauteur de 2,9 AU (écart type 0,7) chez les sujets décédés contre 2,7 AU (écart type 0,6) chez les sujets ayant survécu ($p=0,0009$).

Dans un modèle de Cox multivarié, l'autofluorescence était associée à un excès de risque de mortalité toute cause pendant le suivi après ajustement sur l'âge et le sexe. Le Hazard Ratio était de 1,44 (95%CI 1,14-1,82) pour une augmentation d'une unité (AU) d'autofluorescence.

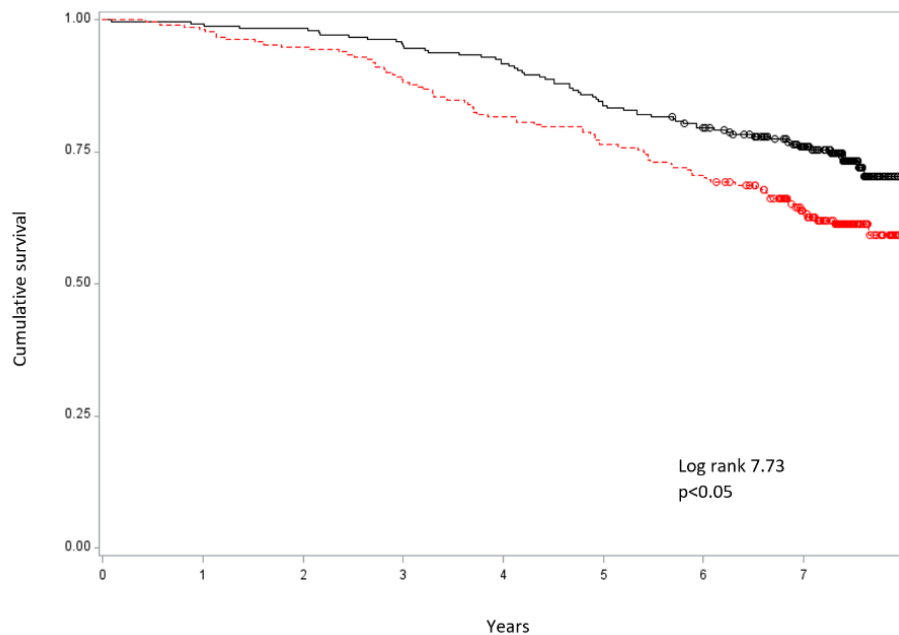


Figure 1. Survie des participants selon leur niveau d'autofluorescence à l'inclusion: inférieur à la médiane (2,7 AU, courbe noire) ou supérieur à la médiane (courbe rouge)

Le diabète

Les participants diabétiques présentaient une autofluorescence à l'inclusion plus élevée par rapport aux non diabétiques: 3,0 AU (écart type 0,7) contre 2,7 AU (écart type 0,6) ($p=0,0004$).

Le diabète était associé à la mortalité toute cause (HR 2,41, 95%CI 1,56-3,72) après ajustement sur l'âge et le sexe.

Après prise en compte du diabète, en complément de l'âge et du sexe, comme facteur de confusion dans le modèle multivarié, l'association entre l'autofluorescence et la mortalité toute cause n'était plus significative (HR 1,25, 95%CI 0,95-1,64).

Nous n'avons pas mis en évidence d'interaction statistique entre le diabète et l'autofluorescence dans leur association avec la mortalité.

Table 2. Association multivariée entre autofluorescence et mortalité, prenant en compte l'âge, le sexe, le diabète et la MRC

	Total (n=383*)		Avec MRC (n=127*)		Sans MRC (n=239*)	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
SAF	1,25	0,95-1,64	1,69	1,12-2,55	0,96	0,64-1,44
Age	1,19	1,14-1,25	1,17	1,09-1,26	1,19	1,12-1,27
Sexe	0,62	0,42-0,92	1,00	0,53-1,87	0,58	0,34-1,02
Diabète	2,24	1,44-3,50	1,99	0,97-4,09	1,80	0,87-3,76

SAF: Autofluorescence cutanée; MRC: Maladie rénale chronique; HR: Hazard Ratio; CI: Intervalle de confiance

* Modèle sur l'échantillon total : données manquantes pour le diabète chez 68 participants qui ne sont pas inclus dans le modèle. Modèle stratifié sur la MRC: données manquantes pour le diabète ou la MRC chez 85 participants qui ne sont pas inclus dans le modèle.

La maladie rénale chronique

Chez les participants dont les données de fonction rénale étaient disponibles, l'autofluorescence était plus élevée chez les sujets avec une maladie rénale chronique (2,9 AU, écart type 0,7) par rapport aux sujets indemnes de maladie rénale chronique (2,7 AU, écart type 0,6) ($p=0,002$).

La maladie rénale chronique n'était pas associée à la mortalité toute cause (HR 1,20, 95%CI 0,81-1,79) après ajustement sur l'âge et le sexe.

Nous avons mis en évidence une interaction statistique entre l'autofluorescence et la maladie rénale chronique dans leur association avec la mortalité. La population de l'étude a donc été stratifiée selon la présence d'une maladie rénale chronique à l'inclusion.

- Chez les 239 participants indemnes de maladie rénale chronique, l'autofluorescence n'était pas associée à la mortalité (HR 0,96, 95%CI 0,64-1,44) dans un modèle ajusté sur l'âge, le sexe et le diabète.
- Chez les 127 participants présentant une maladie rénale chronique, l'autofluorescence était associée à un excès de risque de mortalité toute cause (HR: 1,76, 95%CI 1,22-2,54) dans un modèle ajusté sur l'âge et le sexe. Cette association persistait après inclusion du diabète comme facteur de confusion dans le modèle (HR: 1,69, 95%CI 1,12-2,55).

Figure 2: Survie des participants avec MRC (A) et sans MRC (B) en fonction de leur niveau de SAF à l'inclusion: inférieure à la médiane (2,7 AU, courbe noire) ou supérieure à la médiane (courbe rouge)

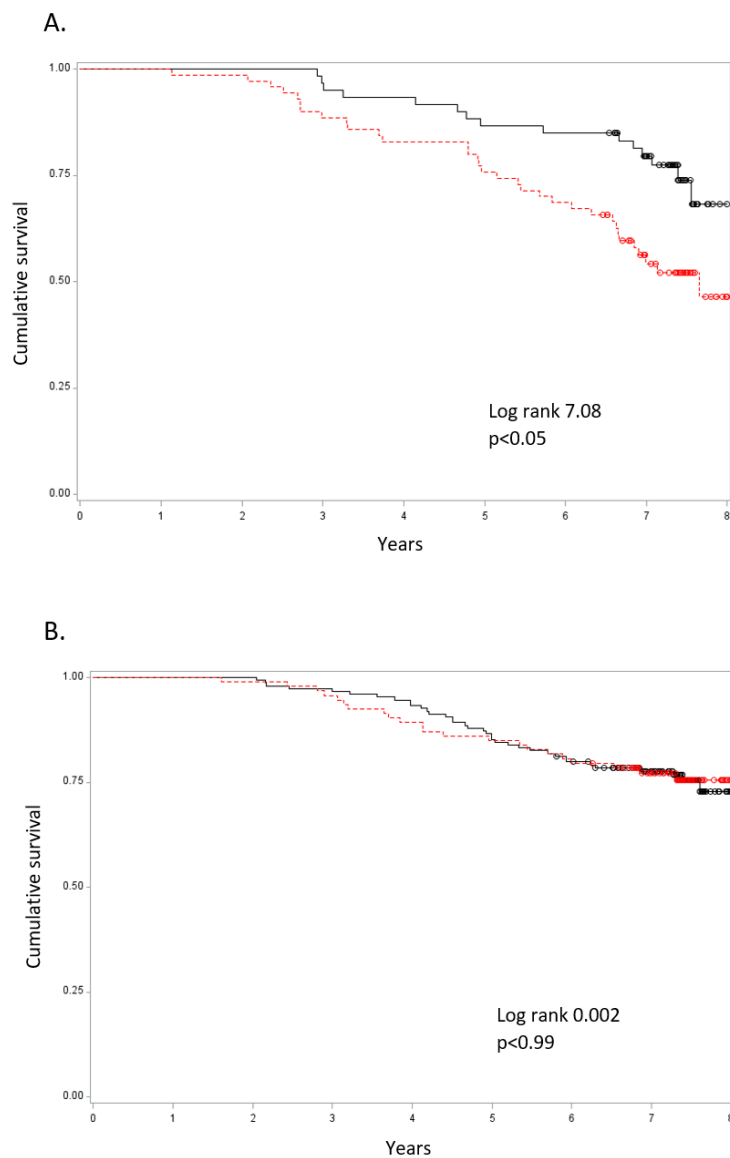


Table 3: Modèles d'associations multivariées entre autofluorescence et mortalité dans la population

	Total (n=383*)		Avec MRC (n=127*)		Sans MRC (n=239*)	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
SAF	1,44	1,09-1,87	1,97	1,31-2,97	1,01	0,67-1,52
Modèle 1	1,36	1,04-1,78	1,92	1,29-2,87	0,99	0,67-1,48
Modèle 2	1,25	0,95-1,64	1,69	1,12-2,55	0,96	0,64-1,44
Modèle 3	1,27	0,96-1,67	1,76	1,17-2,66	0,95	0,64-1,42
Modèle 4	1,30	0,98-1,71	1,70	1,10-2,61	0,98	0,65-1,47
Modèle 5**	1,28	0,95-1,72	1,76	1,13-2,74	0,96	0,63-1,44
Modèle 6**	1,29	0,96-1,74	1,70	1,08-2,67	0,96	0,64-1,46

SAF: Autofluorescence cutanée; MRC: Maladie rénale chronique; HR: Hazard Ratio; CI: Intervalle de confiance

* Le nombre de participants inclus était réduit en raison de données manquantes pour le diabète (n=68) et la MRC (n= 79).

** Le nombre de participants inclus dans les modèles 5 et 6 était réduit: Total (n=359), Avec MRC (n=126), Sans MRC (n=233), en raison de données manquantes pour l'hypertension artérielle (n= 7), l'hypercholestérolémie (n= 33), et l'hypertriglycéridémie (n= 79)

Modèle 1: Ajusté sur l'âge et le sexe

Modèle 2: Ajusté sur l'âge, le sexe et le diabète

Modèle 3: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète et le tabac

Modèle 4: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète, le tabac et l'IMC

Modèle 5: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète, le tabac, l'IMC, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie

Modèle 6: Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète, le tabac, l'IMC, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et la maladie cardiovasculaire

DISCUSSION

Résultats principaux

Dans cette étude en population générale sur 451 sujets âgés de plus de 65 ans et suivis pendant 7 ans, la mesure des AGE par autofluorescence apparaît comme un facteur pronostic de mortalité toute cause, indépendamment de l'âge et du sexe. Cependant, cette association n'était plus significative après ajustement sur le diabète. Après stratification selon le statut rénal, l'autofluorescence restait indépendamment associée à la mortalité uniquement chez les participants atteints de maladie rénale chronique.

Analyse comparative de la littérature

À notre connaissance, la seule étude en population générale à avoir analysé le lien entre les AGE mesurés par autofluorescence et la mortalité est celle de Robert P. Van Waateringe et al. qui portait sur 72 880 participants de la cohorte néerlandaise Lifeline, recrutés en population générale et suivis pendant 4 ans (59). Dans un modèle multi-ajusté, l'autofluorescence était significativement associée à un critère de jugement principal composite associant la mortalité toute cause, le développement d'un diabète de type 2 et la survenue d'évènements cardiovasculaires (OR 1,54, 95%CI 1,40-1,70). Cette association était indépendante de facteurs de risques classiques comme l'âge, le DFG et l'HbA1c. Néanmoins, la population étudiée pouvait différer de la population générale par son profil métabolique car le diabète était un facteur d'exclusion dans cette étude. Les résultats sont donc à interpréter avec prudence. Par ailleurs, elle incluait des participants de tous les âges et ne comportait que 121 sujets âgés de plus de 80 ans.

L'application de ces résultats à une population composée exclusivement de sujets âgés est délicate, et ceci pour plusieurs raisons. En premier lieu parce que l'autofluorescence augmente de façon linéaire avec l'âge, d'environ 2% par an entre 10 et 70 ans (60). Ce phénomène pourrait modifier les implications d'une autofluorescence élevée chez les personnes âgées. Par ailleurs, avec le vieillissement, on constate une plus forte prévalence du diabète et de la maladie rénale chronique. Ces deux pathologies accélèrent l'accumulation des AGE au cours de la vie et augmentent l'autofluorescence. Elles sont aussi associées à une plus grande mortalité par rapport aux sujets

sains, même si ce risque relatif est atténué avec le vieillissement. Chez nos participants âgés, le diabète était encore associé à la mortalité, mais l'insuffisance rénale ne l'était plus significativement.

Notre étude est la première à analyser le lien entre la mesure des AGE par autofluorescence et la mortalité chez des personnes âgées. Les études réalisées dans cette population suggéraient déjà un pronostic péjoratif de cette mesure, la plupart retrouvant un lien avec certains facteurs de risque cardiovasculaire. Dans une étude suédoise sur 496 sujets âgés (72,3 ans en moyenne), Jujić et al. ont montré que l'autofluorescence était associée au degré d'athérosclérose carotidienne, indépendamment du diabète et des facteurs de risque cardiovasculaire (61). Par ailleurs, dans une population de 112 patients (âgés de 81 +/- 9 ans) souffrant de fibrillation atriale au long-cours, Hitsumoto et al. ont rapporté une association entre l'autofluorescence et les composants du score de risque d'accident vasculaire cérébral CHADS2 (62). Une autre étude récente sur des sujets âgés retrouvait un lien entre autofluorescence et fonction diastolique en échographie (63).

Nos résultats suggèrent que l'autofluorescence, même mesurée à un âge avancé, est associée au risque de mortalité. Les personnes âgées ont cumulé des risques tout au long de leur vie, avec des trajectoires métaboliques variables au cours du temps. A un âge avancé, il est difficile d'appréhender les risques résiduels de phénomènes antérieurs, tels qu'un tabagisme sevré ou un diabète diagnostiqué tardivement et méconnu pendant plusieurs années. L'autofluorescence, considérée comme un reflet de la mémoire métabolique à long terme, aide à évaluer ces risques cumulés. Dans une étude sur 328 sujets âgés issus de la même cohorte que la nôtre, l'autofluorescence n'était pas reliée à la glycémie et à l'HbA1c simultanées mais était indépendamment associée à celles 10 ans auparavant (16). L'autofluorescence serait donc un outil pronostique particulièrement intéressant chez les personnes âgées.

Le diabète

Dans notre étude, la prise en compte du diabète dans l'analyse modifiait l'association entre autofluorescence et mortalité, qui n'apparaissait plus significative.

Une explication avancée peut-être un manque de puissance dû à un échantillon trop faible, notre population comportant seulement 68 sujets diabétiques. La prévalence du diabète était en effet de 17,7%, ce qui est concordant avec d'autres études portant sur des sujets âgés en Europe (64,65).

D'autre part, même en l'absence d'interaction statistique significative, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'association entre l'autofluorescence et la mortalité est médiée par le diabète.

En accélérant la formation d'AGE au cours du temps, le diabète est en effet associé à des valeurs plus élevées d'autofluorescence. Dans une étude transversale sur 383 participants âgés de 10 à 73 ans, Januszewski et al. ont montré que les sujets diabétiques de type 1, avec ou sans complications, avaient des valeurs d'autofluorescence significativement plus élevées que les témoins non-diabétiques (66). Les résultats sont semblables dans le diabète de type 2: Lutgers et al. ont retrouvé des valeurs d'autofluorescence moyennes plus élevées (+ 33%) chez 973 patients diabétiques de type 2 par rapport à 231 témoins non-diabétiques (19). Dans notre étude, les valeurs d'autofluorescence étaient également plus élevées chez les sujets diabétiques.

Dans le diabète, l'autofluorescence est associée à la présence de complications. En comparant des sujets diabétiques de type 2 du même âge avec ou sans complications, les valeurs d'autofluorescence étaient plus élevées en cas de complication, et ce à tous les âges (19).

Cette association est variable selon la nature des complications. Dans une étude sur 563 participants diabétiques de type 2, Norddzij et al. retrouvaient des valeurs d'autofluorescence moyennes à 2,56 AU (2,26–2,90) en l'absence de complication, à 2,79 AU (2,38–3,29) en cas de complications microangiopathiques, à 2,85 AU (2,41–3,41) en cas de complications macroangiopathiques, et à 2,96 AU (2,56–3,60) en cas d'association des deux. Ces résultats restaient significatifs après correction sur l'âge (17).

Enfin, l'autofluorescence prédit la mortalité dans le diabète. Dans une étude récente sur 2349 sujets diabétiques de type 2, après un suivi de 3.7 ans, l'autofluorescence à l'inclusion était associée à la survenue d'évènements cardio-vasculaires et à la mortalité, indépendamment de l'HbA1c et des facteurs de risques cardio-vasculaires (HTA, sexe, cholestérol, DFG) (67).

D'autres études en population âgée comportant davantage de sujets diabétiques pourraient permettre de mieux appréhender le rôle du diabète dans cette association.

La maladie rénale chronique

Chez nos participants, la valeur pronostique de l'autofluorescence pour prédire la mortalité toute cause, indépendamment des facteurs de risque classiques, dépendait de la présence d'une maladie rénale chronique. Ce résultat souligne l'intérêt particulier de la mesure de l'autofluorescence dans cette situation.

La diminution du débit de filtration glomérulaire au cours de la maladie rénale chronique contribue à accélérer l'accumulation d'AGE dans l'organisme, en diminuant leur clairance. En cas d'insuffisance rénale sévère, la proportion d'AGE exogènes éliminés dans les urines diminue considérablement, de 30% environ à moins de 5% (6). Dans l'une des premières études sur l'autofluorescence cutanée,

Meerwaldt et al. ont constaté que les valeurs d'autofluorescence étaient corrélées à la créatinine chez 117 sujets diabétiques, avec des valeurs maximales chez les sujets hémodialysés (68).

En parallèle, l'accumulation d'AGE semble impliquée dans le déclin de la fonction rénale chez des sujets plus jeunes avec une maladie rénale chronique (69), ce qui accélère en retour leur accumulation.

Dans la littérature, l'autofluorescence prédit la mortalité dans la maladie rénale chronique. Les résultats sont particulièrement significatifs dans la MRC au stade terminal. Nongnuch et al. ont suivi pendant 30 mois 332 patients hémodialysés pour une insuffisance rénale terminale, âgés de 65,7 ans en moyenne (+/- 15,1). Une autofluorescence supérieure à la médiane (3,27 AU) était fortement associée au risque de mortalité toute cause dans une analyse multivariée prenant en compte l'âge, le sexe et le diabète, avec un hazard ratio à 12,95 (95%CI 1,60-104,8) (70).

Les résultats sont aussi concluants à des stades modérés de MRC, plus souvent observés chez nos participants. La cohorte RIDD, composée de sujets avec une maladie rénale chronique de stade 3, retrouvait une association entre autofluorescence et mortalité, indépendamment de l'âge et du sexe, après un suivi de 6 ans (71).

En cohérence avec la littérature, nos résultats illustrent l'importance d'évaluer la fonction rénale chez les personnes âgées, car l'intérêt de la mesure de l'autofluorescence comme facteur pronostic de mortalité semble limité aux sujets insuffisants rénaux.

Limites de l'étude

Notre étude présente l'avantage d'inclure un grand nombre de participants, recrutés en population générale, et suivis pendant une période prolongée de 7 ans. Toutefois, elle présente plusieurs limites. La technique d'autofluorescence est un reflet indirect des AGE tissulaires. Elle ne permet pas d'individualiser les différents AGE, ni de tous les mesurer, certains AGE n'étant pas fluorescents. Toutefois, elle est bien corrélée à la présence de pentosidine, l'un des AGE les mieux caractérisés, dans des biopsies cutanées (4). La reproductibilité des mesures d'autofluorescence n'a pas été évaluée dans cette étude. Cependant, une étude antérieure portant sur des sujets européens retrouvait une faible variabilité intra-individuelle de la mesure (15).

En principe, le recrutement des participants en population générale permet d'extrapoler les résultats à large population. Toutefois, les participants à l'étude 3C ont été recrutés en zone urbaine, ce qui est associé à un niveau socio-économique en moyenne plus élevé qu'en zone rurale. Nous n'avons pas inclus de participant institutionnalisé, ce qui peut écarter la part la plus fragile et comorbide des sujets âgés. Nos participants ne sont donc pas totalement représentatifs de l'ensemble de la

population âgée française. De plus, comme indiqué précédemment, notre population comportait une faible prévalence de diabète (17,7%), ce qui est toutefois compatible avec les études en population générale en Europe.

La maladie rénale chronique était définie dans cette étude à partir d'un seuil de DFG < 60 ml/min/1,73m². La pertinence de ce seuil est discutée chez les sujets âgés, le DFG diminuant de manière linéaire avec le vieillissement. Certains auteurs proposent le seuil de 45 ml/min/1,73m², notamment la cohorte française 3C, portant sur 8705 participants ≥ 65 ans, dont sont issus nos participants. Dans cette étude, le risque de mortalité toute cause après 6 ans de suivi augmentait significativement pour des DFG < 45 ml/min/1,73m² avec toutefois un seuil maintenu à 60 ml/min/1,73m² pour la mortalité cardio-vasculaire (44). Par ailleurs, nous ne disposons pas de donnée sur l'albuminurie, qui permet aussi de définir la maladie rénale chronique, y compris en l'absence de diminution du DFG, ce qui implique que certains participants ont pu être considérés à tort comme indemnes de MRC.

L'ancienneté du diabète et de la MRC n'était pas connue chez les participants, ce qui n'a pas permis d'évaluer leur impact sur l'association entre autofluorescence et mortalité.

Enfin, nous ne disposons pas de données sur les causes de décès durant le suivi. Les données épidémiologiques et l'effet biologique des AGE feraient suspecter une prédominance de causes cardiovasculaires. Mais nous ne pouvons exclure d'autres causes de mortalité. Par exemple, l'autofluorescence s'est avérée associée dans une étude à la survenue de cancers chez des sujets diabétiques de type 2 (72).

CONCLUSION

Dans une population de personnes âgées suivies pendant 7 ans, la mesure de l'autofluorescence cutanée est associée à un excès de risque de mortalité toute cause, indépendamment de l'âge et du sexe. Nous avons pris en compte le diabète et la maladie rénale chronique, deux pathologies qui influencent à la fois l'autofluorescence et la mortalité. L'association entre l'autofluorescence et la mortalité reste significative uniquement chez les sujets atteints de maladie rénale chronique mais ne l'est plus après ajustement sur la présence d'un diabète. Ces résultats suggèrent que l'évaluation de la fonction rénale chez les personnes âgées est importante pour interpréter la valeur pronostique de l'autofluorescence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le vieillissement de la population s'accélère en France et dans la plupart des pays développés [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.ined.fr/fr/actualites/presse/le-vieillissement-de-la-population-sE28099accelere-en-france-et-dans-la-plupart-des-pays-developpes/>
2. European Commission. Directorate General for Economic and Financial Affairs., Economic Policy Committee of the European Communities. The 2015 ageing report :economic and budgetary projections for the 28 EU Member States (2013 2060). [Internet]. LU: Publications Office; 2015 [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2765/973401>
3. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001 Feb 1;44(2):129–46.
4. Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jan 1;52(1):11–20.
5. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr*. 2015 Jul;6(4):461–73.
6. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jun 10;94(12):6474–9.
7. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 9;94(25):13915–20.
8. Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, Karachalias N, Agalou S, Babaei-Jadidi R, et al. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J*. 2003 Nov 1;375(Pt 3):581–92.
9. Wautier MP, Tessier FJ, Wautier JL. [Advanced glycation end products: A risk factor for human health]. *Ann Pharm Fr*. 2014 Nov;72(6):400–8.
10. Muir R, Forbes S, Birch DJS, Vyshemirsky V, Rolinski OJ. Collagen Glycation Detected by Its Intrinsic Fluorescence. *J Phys Chem B*. 2021 Oct 7;125(39):11058–66.
11. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*. 1986 Feb 13;314(7):403–8.
12. Mulder DJ, Water TVD, Lutgers HL, Graaff R, Gans RO, Zijlstra F, et al. Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current clinical studies, evidence, and limitations. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Oct;8(5):523–35.

13. Thornalley PJ, Rabbani N. Highlights and hotspots of protein glycation in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2009 Aug;22(4):400–4.
14. Viramontes Hörner D, Taal MW. Skin autofluorescence: an emerging biomarker in persons with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019 Nov;28(6):507–12.
15. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004 Jul;47(7):1324–30.
16. Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V. Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products: Marker of Metabolic Memory in Elderly Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 Jul;70(7):841–6.
17. Noordzij MJ, Mulder DJ, Oomen PHN, Brouwer T, Jager J, Castro Cabezas M, et al. Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study. *Diabet Med.* 2012 Dec;29(12):1556–61.
18. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, et al. Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care.* 2008 Mar;31(3):517–21.
19. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2654–9.
20. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009 May;52(5):789–97.
21. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3687–93.
22. Mácsai E, Benke A, Kiss I. Skin Autofluorescence and Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(45):e1933.
23. McBean AM, Li S, Gilbertson DT, Collins AJ. Differences in diabetes prevalence, incidence, and mortality among the elderly of four racial/ethnic groups: whites, blacks, hispanics, and asians. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2317–24.
24. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):275–85.
25. Pathologies — Data pathologies [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Diab%C3%A8te
26. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Mar 30;67(12):359–61.

27. Carstensen B, Rønn PF, Jørgensen ME. Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in Denmark 1996–2016. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 May 31;8(1):e001071.
28. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1520–74.
29. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. *Diabetes in America* [Internet]. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 [cited 2022 Jul 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567985/>
30. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*. 2005 Dec;31 Spec No 2:5S27-25S34.
31. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-156.
32. Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. Frailty transitions in the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):652–60.
33. Sourial N, Bergman H, Karunananthan S, Wolfson C, Payette H, Gutierrez-Robledo LM, et al. Implementing frailty into clinical practice: a cautionary tale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Dec;68(12):1505–11.
34. Motta M, Bennati E, Ferlito L, Passamonte M, Branca S, Motta L, et al. Cardio-cerebrovascular complications in elderly with diabetes. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007 Jun;44(3):261–9.
35. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012 May;42(5):484–91.
36. Barnett KN, McMurdo MET, Ogston SA, Morris AD, Evans JMM. Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):463–8.
37. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of Complications and Mortality in Older Diabetes Patients: The Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 1;174(2):251–8.
38. Glasscock R, Denic A, Rule AD. When kidneys get old: an essay on nephro-geriatrics. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):59–64.
39. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 2010 May 4;152(9):561–7.
40. Sobamowo H, Prabhakar SS. The Kidney in Aging: Physiological Changes and Pathological Implications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:303–40.
41. Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan;28(1):313–20.
42. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2349–57.

43. Eriksen BO, Palsson R, Ebert N, Melsom T, van der Giet M, Gudnason V, et al. GFR in Healthy Aging: an Individual Participant Data Meta-Analysis of Iohexol Clearance in European Population-Based Cohorts. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul;31(7):1602–15.
44. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct;26(10):3286–95.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1–276.
46. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013 Jan 1;3(1):1–150.
47. Aucella F, Corsonello A, Leosco D, Brunori G, Gesualdo L, Antonelli-Incalzi R. Beyond chronic kidney disease: the diagnosis of Renal Disease in the Elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology (SIN) and Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). *J Nephrol*. 2019 Apr;32(2):165–76.
48. Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E, Serrano F, Clerici C, Boffa JJ, et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):865–7.
49. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012 Dec 12;308(22):2349–60.
50. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar 23;104(5):1520–74.
51. Raymond NT, Zehnder D, Smith SCH, Stinson JA, Lehnert H, Higgins RM. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Nov;22(11):3214–20.
52. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Feb;68:135–42.
53. Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291&q=esp%C3%A9rance+de+vie>
54. 606 000 personnes sont décédées en France en 2017, la moitié avait plus de 83 ans - Insee Focus - 128 [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3629105>
55. 594 000 personnes décédées en France en 2016, pour un quart d'entre elles à leur domicile – Les décès en 2016 | Insee [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3134763?sommaire=3053204>

56. Les unités de coordination et antennes d'oncogériatrie - Oncogériatrie [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatric/Les-unites-de-coordination-et-antennes-d-oncogeriatric>
57. Interroger les données de mortalité | CépiDc [Internet]. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.cephdc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/interroger-les-donnees-de-mortalite>
58. Mongiat-Artus P, Paillaud E, Albrand G, Caillet P, Neuzillet Y. [Evaluation of the elderly patient with cancer]. *Prog Urol*. 2019 Nov;29(14):807–27.
59. van Waateringe RP, Fokkens BT, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, et al. Skin autofluorescence predicts incident type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality in the general population. *Diabetologia*. 2019 Feb;62(2):269–80.
60. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R. Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther*. 2010 May;12(5):399–403.
61. Jujić A, Östling G, Persson M, Engström G, Nilsson PM, Melander O, et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Sep;16(5):466–73.
62. Hitsumoto T. Clinical Significance of Skin Autofluorescence in Elderly Patients With Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Cardiol Res*. 2019 Jun;10(3):181–7.
63. Teren M, Schott A, Sedding D, Nuding S, Simm A, Großkopf A, et al. The relationship of skin autofluorescence with diastolic function and HFA-PEFF score in a general population of older people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Apr 29;S0939-4753(22)00179-X.
64. Formiga F, Moreno-González R, Corsonello A, Carlsson A, Ärnlov J, Mattace-Raso F, et al. Diabetes, sarcopenia and chronic kidney disease; the Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr*. 2022 Mar 28;22(1):254.
65. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108078.
66. Januszewski AS, Sachithanandan N, Karschimkus C, O'Neal DN, Yeung CK, Alkatib N, et al. Non-invasive measures of tissue autofluorescence are increased in Type 1 diabetes complications and correlate with a non-invasive measure of vascular dysfunction. *Diabet Med*. 2012 Jun;29(6):726–33.
67. Boersma HE, van Waateringe RP, van der Klauw MM, Graaff R, Paterson AD, Smit AJ, et al. Skin autofluorescence predicts new cardiovascular disease and mortality in people with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jan 12;21(1):14.
68. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans ROB, et al. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):107–12.
69. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, et al. Skin autofluorescence is associated with the progression of chronic kidney disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2013;8(12):e83799.

70. Nongnuch A, Davenport A. Skin autofluorescence advanced glycosylation end products as an independent predictor of mortality in high flux haemodialysis and haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Nov;20(11):862–7.
71. Shardlow A, McIntyre NJ, Kolhe NV, Nellums LB, Fluck RJ, McIntyre CW, et al. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2020 Jul;17(7):e1003163.
72. Foussard N, Larroumet A, Rigo M, Mohammedi K, Baillet-Blanco L, Poupon P, et al. Skin autofluorescence predicts cancer in subjects with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Mar;9(1):e001312.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.