



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



MISE AU POINT

Transplantation rénale du sujet âgé

Renal transplantation in the elderly: a survey

Jean-Philippe Rerolle *, Jean-Christophe Szlag, Mirela Diaconita,
Ferial Saada, Jean-Claude Aldigier, Yann Le Meur

Service de néphrologie et transplantation rénale, CHRU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France

Reçu le 10 novembre 2004 ; accepté le 28 décembre 2005

MOTS CLÉS

Transplantation rénale ;
Sujet âgé ;
Old for old

Résumé Le nombre de transplantations rénales réalisées chez le sujet âgé est en constante augmentation depuis ces dix dernières années. On observe d'une part une augmentation de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les sujets âgés, à l'origine d'une augmentation de la demande. D'autre part, les résultats de la transplantation sont supérieurs à ceux de la dialyse en termes de survie et de qualité de vie. Un des inconvénients de cette pratique, en ces temps de pénurie d'organe, est de pénaliser les sujets plus jeunes en les privant de greffons ou en prolongeant leur temps d'attente. Afin de réduire ce risque, le pool des donneurs a été élargi à des sujets plus âgés et des programmes visant à réserver ces reins âgés pour des receveurs âgés ont vu le jour. Les premiers résultats à court et moyen terme de ce type de transplantation sont encourageants avec une excellente survie des patients et des greffons (86 et 80 % à un an respectivement) et une bonne fonction rénale.

© 2006 Elsevier SAS et Elsevier Company. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Renal transplantation;
Elderly;
Old for old

Abstract For ten years, an increase in the number of elderly patients on renal transplant waiting lists has occurred. In an attempt to close the widening gap between supply and demand and because the demand for kidneys for younger patients already surpasses the supply, transplant physicians nowadays accept organs from older donors that might have been deemed inappropriate in the past. Programs of age matching between donors and recipients and of dual-kidneys transplantation have emerged. The initial results of these programs are encouraging with excellent patient and graft survival at one and three years.

© 2006 Elsevier SAS et Elsevier Company. Tous droits réservés.

Abbreviations : Anti-RIL2, anti-récepteurs de l'interleukine 2 ; IRCT, insuffisance rénale chronique terminale ; TR, transplantation rénale.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-philippe.rerolle@chu-limoges.fr (J.-P. Rerolle).

Introduction

Il y a une quinzaine d'années, les patients âgés traités par hémodialyse n'avaient qu'un accès très limité à la transplantation rénale [1]. Cela s'expliquait par les résultats médiocres des premières expériences caractérisées par une forte morbidité. Dans un contexte de pénurie d'organe, la priorité était donnée aux receveurs jeunes.

Aujourd'hui, les résultats de la transplantation rénale se sont améliorés du fait de progrès réalisés dans de nombreux domaines (anesthésie, techniques chirurgicales, immunosuppression, prophylaxie anti-infectieuse...). Des candidats à la transplantation considérés à risque, il y a 20 ans, sont maintenant transplantés en routine.

Pourtant, le nombre de donneurs lui, reste stable. En conséquence, on assiste depuis plusieurs années à un allongement progressif des listes d'attente. Ainsi, en France, le nombre d'inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale est passé de 4435 en 1997 à 5626 en 2004 [2]. Pour lutter contre ce phénomène, les critères de choix des donneurs de greffons rénaux se sont élargis. De plus en plus de centres utilisent maintenant des greffons provenant de donneurs « âgés », aux antécédents d'hypertension artérielle ou décédés d'accident vasculaire cérébral. Les résultats de ce type de transplantation en termes de survie des greffons sont significativement inférieurs à ceux obtenus avec des greffons plus jeunes, au moins chez les receveurs jeunes [3-5].

Compte tenu de ces différents éléments, afin de ne pas pénaliser les sujets jeunes en attente, il semble légitime de proposer de transplanter des patients de plus de 65 ans avec des greffons provenant eux aussi de donneurs âgés. Nous proposons de faire le point sur les données actuelles concernant ce type de transplantation.

Vieillesse de la population

Vieillesse de la population générale

Au cours du siècle dernier, l'espérance de vie dans les pays industrialisés a augmenté de 25 ans. En France, l'espérance de vie est actuellement de 75,6 ans pour les hommes et 82,9 ans pour les femmes. L'accroissement régulier de l'espérance de vie est très rapide (2,5 ans sur les dix dernières années et quatre mois par an actuellement). Cette augmentation de l'espérance de vie est essentiellement due à l'accroissement de la durée de vie aux âges élevés (alors qu'auparavant, la diminution de la mortalité infantile en était la principale cause). L'allongement de l'espérance de vie associé à un indice de fécondité faible est responsable d'un profond remaniement démographique, avec pour conséquence le vieillissement de la population (Tableau 1), qui devrait même s'accélérer à partir de 2005-2010. Ainsi, le nombre de patients âgés de plus de 75 ans est en augmentation constante et on considère que ce nombre va augmenter d'ici 2020 de 22, 89 et 102 %, respectivement en Europe, aux États-Unis et au Japon [6]. L'INED mentionne une augmentation prévisionnelle de plus de 3000 % du nombre de centenaire en France d'ici 2050.

Les données concernant le tiers monde sont moins précises, mais là encore l'espérance de vie ne devrait cesser de s'accroître pour atteindre 75 ans en 2025 [7].

Vieillesse de la population dialysée

En France, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale est estimée à 120 par million d'habitants et augmente de 5 % par an. Sa prévalence est de l'ordre de 852,3 par million d'habitants avec un taux de croissance proche de 4 % [8]. La fréquence de l'insuffisance rénale terminale (IRCT) augmente considérablement avec l'âge, l'incidence de nouveau cas étant globalement six fois supérieure chez les sujets de plus de 75 ans par rapport à ceux de moins de 40 ans, et ce dans les deux sexes [9].

Au cours des années 1980, les patients de plus de 75 ans en IRCT ont accédé à la dialyse, alors que dix ans auparavant, la majorité d'entre eux étaient rejetés [10]. Depuis, l'étude des registres montre que le nombre de patients de 75 ans ou plus, débutant la dialyse, ne cesse d'augmenter d'année en année. Aux États-Unis, dans la population des plus de 75 ans, l'incidence de l'IRCT est de 501 personnes par million d'habitant, soit quatre fois plus qu'il y a dix ans [11]. La même tendance est observée en Europe ou, alors que la proportion des patients âgés de 65 ans ou plus lors du début de la dialyse était de 9 % en 1977, celle-ci s'élevait à 25 % en 1987 pour atteindre 38 % en 1992 et dépasser actuellement 47 % (Fig. 1) [9]. Parallèlement, la survie en dialyse de ces patients âgés a, elle aussi, augmenté [12] grâce à un meilleur suivi pluridisciplinaire.

Augmentation du nombre de sujets âgés sur les listes d'attente

La meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation rénale (immunosuppression, prophylaxie anti-infectieuse...) font que de plus en plus de sujets hémodialysés âgés sont maintenant inscrits sur liste d'attente de

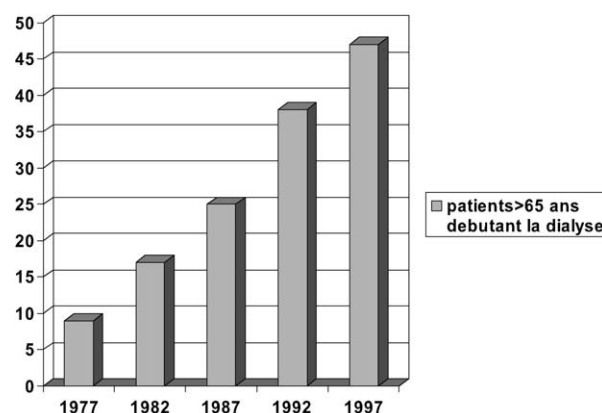


Figure 1 Évolution de la proportion des patients âgés de 65 ans ou plus au moment de débuter l'hémodialyse en France entre 1977 et 1997 (d'après Junger et al., Nephrol. Dial. Transplant. 1996).

Tableau 1 Vieillesse de la population française au cours des 40 dernières années

Âge (ans)	1960 (%)	1980 (%)	1990 (%)	2000 (%)
0-19	32,2	30,6	27,8	25,6
20-39	28,2	29	30	28,2
40-59	23	23,4	22,9	25,7
> 60	16,7	17	19	20
Dont > 75	4,3	5,7	6,8	7,1
Dont > 85	0,6	1,1	1,5	2,1

transplantation rénale. Ainsi, en 2004, en France, les patients de plus de 65 ans représentaient 7 % de l'ensemble des inscrits [2]. Cette proportion a plus que doublé sur une période de cinq ans.

Vieillesse des donneurs

Compte tenu de la pénurie en donneur et de la franche diminution de la mortalité chez les patients de moins de 65 ans (mortalité par accident vasculaire cérébral et par accident de la voie publique) (Fig. 2), le pool des donneurs a été élargi en prélevant des organes chez des individus de plus en plus âgés. En France, en transplantation rénale, l'âge moyen des donneurs de reins est passé de 37,5 ans en 1996 à 46,3 ans en 2004 et les donneurs de plus de 65 ans représentent actuellement 11,8 % de l'ensemble des donneurs [2].

Transplantation rénale du sujet âgé

Bénéfices de la transplantation rénale

Amélioration de la survie des patients

Plusieurs études ont comparé la survie des patients de plus de 60 ans en hémodialyse et après transplantation rénale. La plus importante est celle de Wolfe et al. [13] qui portait sur une population de plus de 79 000 patients inscrits sur liste d'attente de transplantation et dont un tiers étaient déjà transplantés et deux tiers encore en hémodialyse. Cette étude a montré que, quelle que soit la catégorie d'âge étudiée, la transplantation rénale améliorait de manière significative la survie des patients. Dans la sous-population 60-74 ans, le gain de vie estimé après transplantation rénale était de quatre ans, avec une espérance de vie qui passe de six ans en hémodialyse à dix ans après transplantation rénale.

Les résultats de cette étude peuvent être critiqués du fait de la mortalité importante des patients hémodialisés aux États-Unis par rapport à celle constatée en Europe. Cependant, une étude espagnole réalisée sur le même mode retrouve des résultats similaires, avec une survie à cinq ans des patients de plus de 65 ans transplantés rénaux supérieure de 10 % à celle de patients hémodialisés [14].

Amélioration de la qualité de vie

De nombreuses études ont porté sur l'amélioration de la qualité de vie après transplantation rénale [15-18]. Toutes ont retrouvé un effet bénéfique, quelle que soit la classe d'âge étudiée. Les raisons de cet effet bénéfique sont multiples. Tout d'abord, outre la disparition de la contrainte de

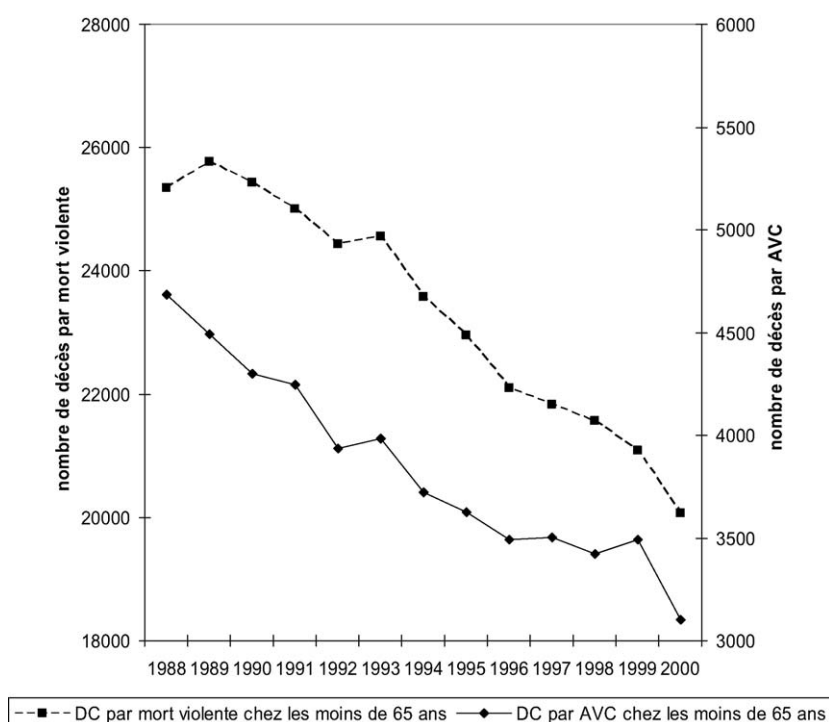


Figure 2 Évolution du nombre de décès chez les personnes de moins de 65 ans en France depuis 1988 (données EFG 2003).

l'hémodialyse, la correction de l'anémie est à l'origine d'une amélioration des fonctions cognitives [19]. Par ailleurs, la transplantation rénale corrige les symptômes liés à l'urémie chronique tels que les troubles du sommeil et de l'appétit. Enfin, les patients ne sont plus soumis à des modifications brutales de volémie ou d'électrolyte.

Au sein de la population transplantée, il semble que la qualité de vie soit influencée par le traitement immunosuppresseur. Les patients ne recevant pas de sérum antilymphocytaire ou de stéroïdes ayant une satisfaction plus grande [20,21].

Résultats de la transplantation rénale du sujet âgé

Résultats initiaux

Lors des débuts de la transplantation rénale des sujets âgés, l'attribution des organes se faisait avec des règles identiques à celles de la population plus jeune. Ainsi, les receveurs âgés bénéficiaient de greffons provenant de donneurs dont l'âge était extrêmement variable. Cette attitude initiale a eu au moins l'avantage de montrer que les résultats à court terme de la transplantation rénale chez les sujets âgés étaient aussi bons si ce n'est meilleurs que ceux des sujets plus jeunes.

Une analyse récente réunissant les registres américains et européens [22] concernant plus de 6000 transplantés de plus de 60 ans a retrouvé une survie des patients de 86 et 65 % à un et cinq ans respectivement et une survie des greffons de 74 et 57 % pour les mêmes suivis. Par ailleurs, Fabrizi et al., dans une étude comparant 151 patients transplantés rénaux de plus de 65 ans à 476 patients de moins de 65 ans, n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de survie des greffons à cinq ans entre les deux groupes (65 vs 69 %) [23]. Des résultats similaires ont été retrouvés par Saudan avec une survie des greffons à dix ans, après censure des pertes de greffon liées au décès des patients, de 81 % chez les sujets de plus de 60 ans et 65 % chez ceux de moins de 60 ans [24]. Dans le rapport 2004 de l'EFG, l'étude des courbes de survie retrouve une différence de 6,7 % à cinq ans et 12 % à dix ans entre sujets jeunes et sujets de plus de 60 ans. Cette différence disparaît après avoir censuré les décès avec un greffon fonctionnel. Ainsi, chez le sujet âgé, les pertes de greffon sont imputables dans une majorité des cas au décès du patient avec un greffon fonctionnel. Ces décès sont liés à trois causes principales : les maladies cardiovasculaires, les infections et les cancers. La connaissance de ces causes a permis d'identifier plusieurs facteurs de risque spécifiques de décès précoce [25] et donc d'améliorer la sélection des receveurs. On estime que le risque de décès précoce après TR est multiplié par 5 en cas d'antécédent de cancer solide, par 2,9 en cas d'atteinte vasculaire périphérique et par 7,9 chez le fumeur [25].

Appariement sur l'âge

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'attribution de ces greffons âgés à des receveurs du même âge :

- une étude portant sur 1269 transplantés, étudiant la survie des greffons en fonction de l'âge des donneurs et des receveurs a montré qu'à long terme, seuls les receveurs

jeunes (< 55 ans) ayant reçu un rein de donneur âgé (> 55 ans) ont une survie de greffon très inférieure aux autres combinaisons donneur-receveur [26]. Les résultats pour les receveurs âgés sont identiques quel que soit l'âge du donneur. Des résultats identiques ont été retrouvés par Terasaki et al. [3]. Ces études apportent donc des arguments forts en faveur de l'allocation des reins âgés aux receveurs âgés ;

- la cause la plus fréquente de perte de greffons chez le sujet âgé est le décès du patient avec un greffon fonctionnel (80 %), décès le plus souvent d'origine cardiovasculaire [27]. Le but chez le sujet âgé, compte tenu de l'espérance de vie « limitée », n'est donc pas d'avoir des greffons avec une survie de 20 ans mais d'assurer le maintien d'une qualité de vie satisfaisante pendant un temps limité ;
- les besoins métaboliques diminuant avec l'âge, la greffe d'un rein âgé ayant une capacité fonctionnelle moindre peut correspondre à un appariement physiologique suffisant ;
- enfin, les sujets âgés sont plus sensibles au développement des lésions dégénératives vasculaires qui s'accroissent après la mise en hémodialyse. La progression de ces pathologies vasculaires aboutit en quelque mois à contre-indiquer la greffe du fait d'une augmentation considérable des risques anesthésiques et chirurgicaux. Ainsi, la transplantation chez le sujet âgé ne peut se concevoir que dans un intervalle de temps limité qui ne permet pas d'attendre un donneur optimal potentiel.

Critère de sélection des greffons âgés. Si l'âge du greffon n'est pas un facteur de risque indépendant pour le pronostic d'une greffe [28], il est cependant vrai que les greffons prélevés au-delà de 55 ans présentent souvent des lésions vasculaires et une diminution physiologique de la masse néphronique qui peuvent altérer les résultats de la transplantation. Afin de sélectionner au mieux ces greffons considérés comme « marginaux », deux approches qui peuvent être complémentaires ont été proposées. La première repose sur l'analyse de facteurs cliniques avec établissement d'un score chez le donneur. Ce score prend en compte : l'âge du donneur (0-25 points), antécédents d'HTA (0-4 points), clearance de la créatinine (0-4 points), cause de la mort (0-3 points), incompatibilités HLA (0-3 points). Un score supérieur à 20 désigne un greffon à risque de mauvais résultats [29]. La fonction rénale du donneur au moment du prélèvement semble être l'élément prépondérant. Une clairance calculée de la créatinine supérieure à 60 ml/min est le seuil généralement fixé [30].

D'autres équipes ont réalisé des biopsies avant la transplantation afin d'avoir une évaluation histologique des greffons potentiels. Les résultats de ces études sont assez peu concluants. Pour certaines, le degré de fibrose interstitielle est l'élément prépondérant pour accepter ou rejeter un greffon [31], tandis que pour d'autres, un pourcentage de glomérulosclérose supérieur à 20 % est le facteur limitant [32,33]. Enfin, d'autres équipes n'ont pas retrouvé de corrélation entre les données de la biopsie de déclampage et l'évolution clinique [34,35]. L'avantage principal de ce type de biopsie est d'avoir une référence histologique utile pour juger de l'évolution ultérieure de la transplantation.

Programmes « old for old ». Un programme européen (Pays-Bas, Luxembourg, Belgique, Allemagne, Autriche, Slovénie) d'attribution locale des reins de donneurs de plus de 65 ans à des receveurs de plus de 65 ans a vu le jour (*senior euro transplant old for old program*). La seule condition pour la réalisation d'une telle attribution est d'avoir une ischémie froide très courte inférieure à 12 heures. Les résultats à un an, portant sur 227 patients sont assez prometteurs. Ainsi, l'ischémie froide moyenne était de 12 heures dans le groupe étudié contre 19 heures dans le groupe témoin (dans lequel l'attribution des greffons âgés se fait selon les règles habituelles). Les reprises retardées de fonction ont été réduites de 10 % et la survie à un an des greffons était de 86 contre 79 % dans le groupe témoin [36]. Ces bons résultats ont été confirmés à trois ans avec une absence de différence en termes de survie des patients et des greffons entre les deux groupes [37].

La bigreffe

Les reins « marginaux » ont une réduction de leur masse néphronique attribuable au vieillissement physiologique (diminution de 50 % de la filtration glomérulaire à la fin de la sixième décennie) [38] et aux différents antécédents des patients. Afin d'assurer la greffe d'une masse néphronique suffisante et d'utiliser des reins qui n'auraient pas été sélectionnés par ailleurs, certaines équipes réalisent la transplantation chez le même receveur des deux reins d'un même donneur. Les greffons sont implantés soit au niveau de deux sites opératoires distincts (fosses iliaques droite et gauche), soit sur des axes vasculaires homolatéraux, en bloc. Les critères sur lesquels se prend la décision d'une simple greffe, double greffe ou rein non greffable sont l'âge du donneur, le niveau de créatinine et le degré de glomérulosclérose. Les résultats de ce type de transplantation sont encourageants. Ainsi, Andres et al. rapportent une survie actuarielle des greffons à un an de 95 % [39] et Dietl rapporte une survie actuarielle des greffons de 92 % à deux ans avec une créatinine moyenne de $1,9 \pm 0,6$ mg/dl [40]. À plus long terme, ces bons résultats se confirment avec une survie des greffons à cinq ans de 69 % dans le groupe bigreffe avec donneur supérieur à 50 ans contre 61 % dans un groupe témoin ayant reçu un greffon de donneur âgé de 35 à 49 ans [41].

Une expérience multicentrique de ce type de greffe a débuté en France sous le nom de « BIGRE » depuis 2002. La sélection des greffons repose sur l'âge du donneur, l'existence de facteur de risque cardiovasculaire, la clearance de la créatinine du donneur qui doit être comprise entre 30 et 60 ml/min (Fig. 3) et dans tous les cas, une ischémie froide inférieure à 24 heures. Ce protocole est réservé aux receveurs de plus de 65 ans. Fin 2003, 28 bigreffes avaient déjà été réalisées.

Traitements immunosuppresseurs chez le sujet âgé

Plusieurs études ont montré que chez le sujet âgé, la réponse du système immunitaire est altérée [42,43]. Il a été montré que les lymphocytes T CD4+ prolifèrent moins avec l'âge, et qu'ils activent moins d'effecteurs probablement du fait d'une diminution de la production d'interleukine 2 [44]. Par ailleurs, les sujets âgés ont un déficit de

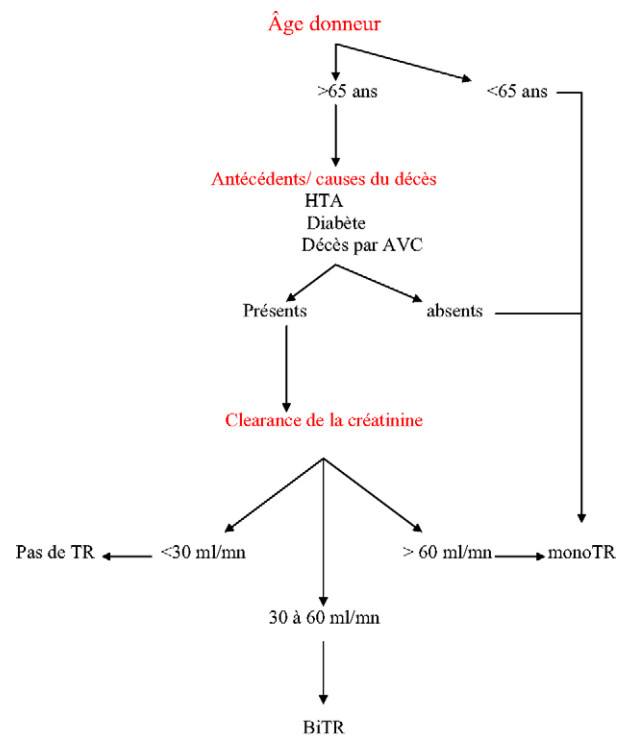


Figure 3 Critères de sélection des greffons dans le protocole BIGRE (données EFG).

production d'anticorps de haute affinité du fait de perturbations touchant les mécanismes d'hypermutation des gènes codant pour les immunoglobulines [45]. Ces anomalies sont responsables d'un certain degré de déficience immunitaire cellulaire et humorale.

Outre cette baisse physiologique de l'immunité, d'autres éléments laissent penser que le traitement immunosuppresseur des sujets âgés doit être adapté par rapport à celui du transplanté tout venant même si jusqu'à maintenant, aucun protocole « standardisé » n'a vu le jour [46]. Tout d'abord, de nombreuses études ont montré une diminution significative du nombre et de la gravité des épisodes de rejet aigu chez les receveurs âgés [26,47]. Par ailleurs, la mise en route d'un traitement immunosuppresseur chez le sujet âgé doit tenir compte du risque accru de complications infectieuses. En effet, si la mortalité de cause infectieuse n'est que de 3/1000 dans la classe d'âge 18-29 ans, elle augmente jusqu'à 16,7/1000 au-delà de 65 ans [48]. Ainsi, les infections sont la deuxième cause de décès après transplantation rénale chez les sujets de plus de 60 ans, à l'origine de 30 % environ de l'ensemble des décès [48-50]. Enfin, les reins de donneurs âgés, du fait des lésions vasculaires, sont plus sensibles à la toxicité des médicaments et en particulier des inhibiteurs des calcineurines [51].

Un traitement d'induction utilisant un anticorps monoclonal antirécepteur de l'interleukine 2 (anti-RIL2) semble bénéfique chez les patients âgés en permettant une introduction retardée des inhibiteurs des calcineurines et probablement leur utilisation à plus faible dose. Par ailleurs, Heifets et al. ont montré que les patients âgés traités par anti-RIL2 faisaient moins de rejet aigu que ceux traités par OKT3 ou sérum antilymphocytaire (17,5 vs 31 %) et que leur durée d'hospitalisation était plus courte, ce qui est à l'origine

d'une diminution des coûts [52]. Enfin, le sérum antilymphocytaire est à l'origine d'une lymphopénie prolongée [53] avec persistance d'une déplétion en lymphocytes CD4 + cinq ans après transplantation, ce qui favorise la survenue de complications infectieuses. L'utilisation du mycophénolate mofetil (MMF) chez le sujet âgé ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à l'azathioprine en termes de fréquence de rejet aigu mais génère plus d'infection [54,55]. Les nouveaux protocoles en cours d'adaptation des posologies de MMF en fonction de l'aire sous la courbe devraient permettre d'optimiser l'efficacité immunosuppressive de ce produit tout en limitant ses complications infectieuses. L'utilisation de rapamycine pourrait être bénéfique par rapport à la ciclosporine sur des reins aux lésions vasculaires préexistantes [56], même si il a été démontré un effet antiprolifératif de la rapamycine sur les cellules tubulaires, favorisant et prolongeant les retards de reprise de fonction [57]. Cependant, aucune étude n'a été publiée jusqu'à maintenant concernant l'utilisation spécifique de la rapamycine chez les receveurs âgés et en particulier sur le profil de tolérance dans cette population. Enfin, l'utilisation de faibles doses de corticoïdes pour une durée limitée est certainement nécessaire dans cette population. Ainsi, il n'existe pas actuellement de réponse quant au traitement immunosuppresseur spécifique à donner en transplantation du sujet âgé et des études supplémentaires doivent être réalisées.

Conclusion

La transplantation rénale de receveurs âgés est amenée à se développer de plus en plus dans les années à venir compte tenu du vieillissement inexorable de la population des insuffisants rénaux terminaux et des bénéfices de ce type de prise en charge en termes de survie et de qualité de vie par rapport à l'hémodialyse. Pour des raisons éthiques, physiologiques et stratégiques, les receveurs âgés doivent préférentiellement être transplantés avec des greffons provenant de donneurs âgés. Les résultats des premières expériences sont encourageants en ce qui concerne la survie des patients et des greffons. Cependant, de nombreux progrès restent à faire pour améliorer encore ces résultats, en particulier améliorer l'organisation des prélèvements pour raccourcir l'ischémie froide, optimiser les traitements immunosuppresseurs à l'aide de protocoles spécifiques aux receveurs âgés.

Références

- [1] Eggers PW. Effect of transplantation on the mid-care stage renal program. *N Engl J Med* 1988;318:223-9.
- [2] Rapport Établissement français des greffes 2004.
- [3] Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 1997;11:366-72.
- [4] Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, et al. Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999;67:1191-3.
- [5] Matas AJ, Gillingham K, Payne WD, Humar A, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Should I accept this kidney? *Clin Transplant* 2000;14:90-5.
- [6] The sex and age distributions of population. In the 1990, revision of the United Nations global population estimates and projections, New York, United Nations, 1991.
- [7] Mignon F, Michel C, Mentre F, Viron B. Worldwide demographics and future trends of the management of renal failure in the elderly. *Kidney Int* 1993;43(suppl 41):S18-26.
- [8] Landais P. L'insuffisance rénale chronique en France. Épidémiologie de la demande de soins. *Presse Med* 2002;31:167-75.
- [9] 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;11:1542-6.
- [10] Ponticelli C. Renal replacement therapy in the elderly. *Q J Med* 1989;72:667-8.
- [11] Excerpts from United States renal data system 1991 annual data report. *Am J Kidney Dis* 1991;18(5 suppl 2):1-127.
- [12] Antoine V, Souid M, Andre C, Barthelemy F, Saint-Jean O. Symptoms and quality of life of haemodialysis patients aged 75 and over. *Nephrologie* 2004;25(3):89-96.
- [13] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- [14] Bonal J, Cleries M, Vela E, The renal registry committee. Transplantation vs haemodialysis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:261-4.
- [15] Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-guajardo D, Valderabano F. Change in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:93-100.
- [16] Lapaucis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:235-42.
- [17] Simmons RG, Kamstra-hennen L, Thompson CR. Psychosocial adjustment five to nine years post-transplant. *Transplant Proc* 1981;40:13.
- [18] Park IH, Yoo HJ, Han DJ, Kim SB, Kim CY, Lee C, et al. Changes in the quality of life before and after renal transplantation and comparison of the quality of life between kidney transplant recipients, dialysis patients and normal controls. *Transplant Proc* 1996;28:1937-8.
- [19] Kramer L, Madl CH, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K, et al. Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney Int* 1996;49:833-8.
- [20] Simmons RG, Abress L, Anderson CR. Quality of life after kidney transplantation. A prospective, randomized comparison of cyclosporine and conventional immunosuppressive therapy. *Transplantation* 1988;45:415-21.
- [21] Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RAP. The effect of immunosuppressive drugs on quality of life after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59:1263-70.
- [22] Hestin D. Transplantation rénale chez les patients âgés. In: Les maladies rénales chroniques chez le sujet âgé. Paris: Elsevier; 2003. p. 160-70.
- [23] Fabrizi V, Winkelmayer WC, Klausner R, Kletzmayer J, Saemann MD, Steiniger R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1052-60.
- [24] Saudan P, Berney T, Leski M, Morel P, Bolle JF, Martin PY. Renal transplantation in the elderly: a long-term, single centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:824-8.
- [25] Doyle LE, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int* 2000;57:2144-50.
- [26] Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Bohler T, Hauser I, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:696-700.
- [27] Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplant. *Transplantation* 2001;72:55-8.

- [28] Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003;75(3):266-7.
- [29] Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:715-21.
- [30] Sola R, Guirado L, Lopez navidad A, Caballero F, Agraz I, Diaz M, et al. Renal transplantation with limit donors: to what should the good results obtained be attributed? *Transplantation* 1998;66:1159-63.
- [31] Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, et al. Biopsy of marginal kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 2000;69:1352-7.
- [32] Vasquez Martul E, Veiga Barreiro A. Importance of kidney biopsy in graft selection. *Transplant Proc* 2003;35:1658-60.
- [33] Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W, et al. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int* 2002;15:10-6.
- [34] Higgins RM, Sheriff R, Bittar AA, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Gray DW, et al. The quality of function of renal allograft is associated with donor age. *Transplant Int* 1995;8:221-5.
- [35] Cosio FG, Qiu W, Henry ML, Falkenhain ME, Elkhammas EA, Davies EA, et al. Factors related to the donor organ are major determinants of renal allograft function and survival. *Transplantation* 1996;62:1571-6.
- [36] Smits JMA, Persijn GG, Van Houwelingen HC, Claas FHJ, Frei U. Evaluation of the Euro Transplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2002;2:664-70.
- [37] Fabrizi V, Kovarik J, Bodingbauer M, Kramar R, Horl WH, Winkelmayer WC. Long-term patient and graft survival in the Euro Transplant Senior Program: a single-center experience. *Transplantation* 2005;15:582-9.
- [38] Palmer BF, Levi M. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
- [39] Andres A, Morales JM, Herrero JC, Praga M, Morales E, Hernandez E, et al. Double vs single renal allograft from aged donors. *Transplantation* 2000;69(10):2060-6.
- [40] Dietl KH, Wolters H, Marschall B, Senninger N, Heidenreich S. Cadaveric "two in one" kidney transplantation from marginal donors: experience of 26 cases after 3 years. *Transplantation* 2000;70:790-4.
- [41] Alfrey EJ, Boissy AR, Lerner SM. Dual-kidney transplants: long-term results. *Transplantation* 2003;75:1232-6.
- [42] Wick G, Grubeck-loebenstien B. Primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly: impact of dietary factors and disease. *Immunol Rev* 1997;160:171-84.
- [43] Wick G, Grubeck-loebenstien B. The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Gerontol* 1997;32:401-13.
- [44] Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Rincon M, Swain SL. Inflammatory cytokines overcome age-related defects in CD4 cell responses in vivo. *J Immunol* 2004;172:5194-9.
- [45] Han S, Marinova E, Zheng B. Rectification of age-related impairment in Ig gene hyper-mutation during a memory response. *Int Immunol* 2004;16:525-32.
- [46] Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Drugs Aging* 2001;18:751-9.
- [47] Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK.HLA task force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 1999;354:1147-52.
- [48] Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001;59:1539-43.
- [49] Gentil MA, Osuna A, Capdevila L, Rodriguez-Algarra G, Cantarell C, Pereira P, et al. Safety and efficacy of delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipient of cadaveric renal transplants from donors over 55 years of age. *Transplant Proc* 2003;35:1706-8.
- [50] Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M, Mulgaonkar S, Vaghela M, Kaplan B. Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation* 1999;68:1496-502.
- [51] Donnelly P, Veitch P, Bell P, Henderson R, Oman P, Proud G. Donor-recipient age difference: an independent risk factor in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Transplant Int* 1991;4:88-91.
- [52] Heifets M, Saeed MI, Parikh MH, Sierka D, Kumar MS. Induction immunosuppression in kidney transplant recipients older than 60 years of age: safety and efficacy of ATGAM, OKT3 and Simulect. *Drugs Aging* 2004;21:747-56.
- [53] Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B, Lowell JA, Shenoy S, Koch MJ, et al. Five-year follow-up of thymoglobulin vs ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation* 2004;78(1):136-41.
- [54] Johnson DW, Nicol DL, Purdie DM, Preston JM, Brown AM, Hawley CM, et al. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients? *Transplantation* 2002;73(7):1158-63.
- [55] Sureshkumar KK, Mghiem DD. Use of mycophenolate mofetil in immunosuppressive protocols in elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:441-2.
- [56] Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisik AT, Helderma JH. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 2003;17(suppl 9):31-4.
- [57] Mc Taggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, et al. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(4):416-23.