

Liste des participants :

Néphrologues investigateurs : J.S. Viro, H.Nefti, A.C. du Besset, A. Heyani, A. Filancia, G. Janin, J.M. Chalopin, D. Ducloux, J. Bamoulid, C. Courivaud, C. Bresson-Vautrin, N. Devillard, M. Yannarakis, F. Marechal, B. Nollet, T. Crepin, C. Roubiou, C. Bernard, V. Fournier, S. Marcu, A. Nicolas, N. Rogeoz, N. Skandrani, P. Vautrin, K. Khellaf, A. Florea, H. Phillipot, A. Bemmerzouk, G. Motte, D. Henriette-Viprey, P. Lemarchand, P. Dubot, J. Yazji, A. Sahar, J. Journet, A. Bemrah, A. Abokasem, B. Jonon, D. Bouroum, P. Michel, M. Hammadi, A. Frejate.

Attachées de Recherche Clinique : C. Claudon, B. Firek, J. Gucciardi, L. Mark, C. Savet.

Contexte :

La mise en place de cohortes pérennes dans les maladies chroniques est encouragée par les Autorités de Santé. La maladie rénale chronique (MRC) avant dialyse, qui représente un lourd fardeau de santé publique, est particulièrement concernée. C'est pourquoi nous avons mis en œuvre une cohorte de patients MRC avant dialyse dans la région Bourgogne-Franche-Comté (ND-CRIS : Non Dialysis Chronic Renal Insufficiency Study).

Objectif :

Décrire périodiquement les caractéristiques des patients, leur traitement, leur évolution clinique, l'évolution de leur DFG et de leur prise en charge.

La fragilité, la polymédication des patients MRC avant dialyse, l'insuffisance de connaissance de l'effet des médicaments qui leur sont prescrits justifie la réalisation d'études cliniques et épidémiologiques qui pourront être réalisées à partir de ND-CRIS.

Méthodes :

- cohorte prospective ouverte et sans horizon temporel (protocole soumis pour une 1^{ère} publication à BMC NEPHRO),
- phase pilote interne de 3 ans menée dans 3 centres (Besançon, Mâcon, Montbéliard) (2^{ème} soumission pour publication dans BMC NEPHRO),
- l'unité de sélection des patients est le centre : 9 sur 10 centres de la région Bourgogne Franche Comté ont été contactés et tous ont accepté de participer,
- ouverture de l'ensemble des 9 centres (Auxerre, Besançon, Chalon sur Saône, Dijon, Dôle, Mâcon, Montbéliard, Sens, Vesoul) depuis juillet 2015, auprès de 44 néphrologues,
- **population source** : tous les patients suivis dans les centres de néphrologie dont le DFG < 60 ml/mn,
- **critères d'inclusion** : patients de plus de 18 ans avec un DFG < 60 ml/min/1,73m² (MDRD), non dialysés, non greffés, informés et n'ayant pas exprimé un refus, pris en charge par les néphrologues,
- sont exclus les patients greffés, dialysés, les patients de passage et les patients incapables de comprendre la note d'information.
- **critère principal de jugement** : proportion de patients suivis pendant plus de 18 mois nécessitant une technique de suppléance en fonction du degré de détérioration initiale de la fonction rénale.
- ▶ **Recueil des données** (cf. Tableau 1) : par 5 ARC (Attaché de Recherche Clinique) à l'aide d'un CRF (case report form) électronique dédié.
- ▶ **Suivi** : à chaque consultation, l'ARC collecte les nouvelles données du dossier (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Données collectées

Données collectées	A l'inclusion	Aux consultations de suivi	A la sortie de la cohorte
Age / sexe / département / statut socioprofessionnel			
Date de consultation	X	X	
Créatininémie	X	X	
Diagnostic de la maladie rénale	X		
Facteurs de risque / complications et hospitalisations	X	X	
Examen clinique : poids / taille / pression artérielle	X	X	
Bilan biologique : protéinurie, microalbuminurie, calcémie, phosphorémie, hémoglobine, 25 OH D3, PTH, ferritine, fer, saturation, CRF	X	X	
Réalisation d'examen/imagerie avec injection de produits de contraste		X	
Traitements médicamenteux	X	X	
Date et type d'information à la dialyse, date de mise en place d'une fistule, date et méthode de dialyse			X
Date et type d'information à la greffe, date de greffe			X
Décès et cause			X
Autre raison de sortie de la cohorte			X

Perdus de vue :

- seuls les patients dont le DFG est < 45 ml/mn dont un suivi systématique par les néphrologues est requis par les Recommandations de bonne pratique sont considérés.
- les patients non revus en consultation au bout de 18 mois font l'objet d'une enquête, si besoin auprès de leur commune de naissance ; ils sont considérés comme perdus de vue lorsqu'aucune information ne peut être obtenue.

Contrôle qualité :

- Une fois par an dans chaque centre participant avec monitoring de 10 dossiers médicaux tirés au sort.

Accords réglementaires :

- avis favorable du CCTIRS délivré le 27 juillet 2015.
- autorisation de la CNIL obtenue le 26 novembre 2015.

Analyse statistique :

- analyse descriptive chaque année sur l'ensemble des variables.
- variables quantitatives décrites par l'effectif total, le nombre de données manquantes, le nombre de données renseignées, la médiane, la moyenne accompagnée de son écart-type et de l'intervalle de confiance à 95%, les valeurs extrêmes (minimum/maximum).
- variables qualitatives décrites avec l'effectif total, le nombre de données manquantes, le nombre de données renseignées, le pourcentage de chaque modalité de réponse (calculées à partir des données renseignées uniquement) accompagné de son intervalle de confiance à 95%.
- analyses statistiques à l'aide du logiciel SAS®, version 9.4, SAS Institute, NC, Cary, USA.

Résultats :

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus au 31 mars 2016 (N = 2738)

Données à l'inclusion	
Sexe, n (%)	
Homme	1634 (59,7)
Femme	1104 (40,3)
Age moyen (année)	72,1
Ecart-type	12,6
DFG moyen (MDRD en ml/mm/1,73m ²)	34,0
Ecart-type	12,5
Répartition des patients selon le DFG, n (%)	
< 15	187 (6,8)
[15 - 30[863 (31,5)
[30 - 45[1088 (39,7)
[45 - 60[600 (21,9)
Protéinurie (en g/24h)	1,1
Ecart-type	2,0
Diabète, n (%)	1104 (40,4)
Type I	48 (1,8)
Type II	1056 (38,6)
HTA, n (%)	2403 (87,8)
PAS/PAD < 130/80 mm Hg	526 (19,7)
PAS/PAD < 140/90 mm Hg	1251 (46,9)

Tableau 3. Devenir des patients

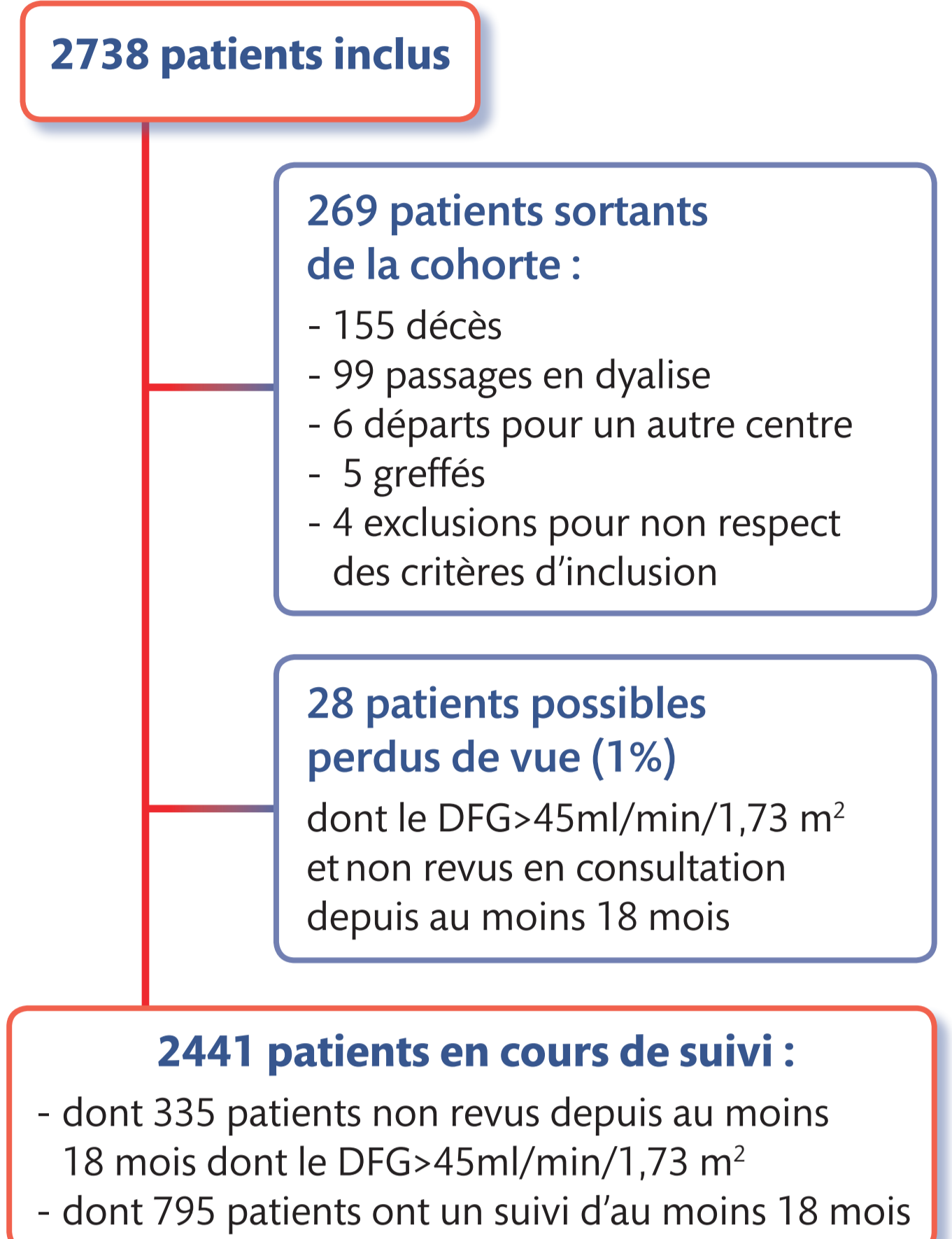
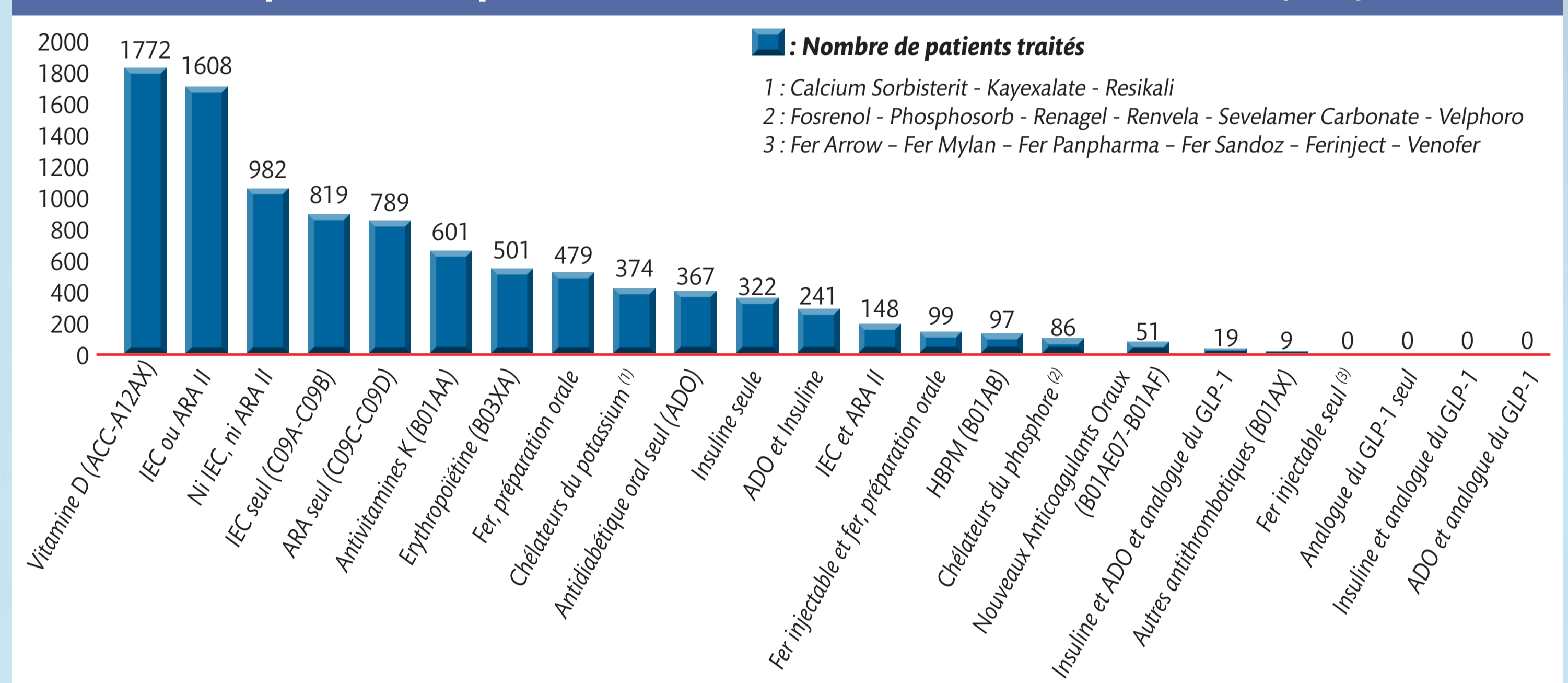


Tableau 4. Evolution des patients vers la suppléance

Evolution des patients vers la suppléance (sur les 795 patients avec au moins 18 mois de suivi)	Nombre de patients (%)
Patients suivis pendant plus de 18 mois nécessitant une technique de suppléance (passage en dialyse ou greffe)	27 (3,4 %)
• dont dialysés	23 (85,2 %)
répartition en fonction du DFG à l'inclusion (MDRD, ml/mm/1,73m ²) :	
< 15	4
[15 - 30[15
[30 - 45[3
[45 - 60[1
• dont greffés	4 (14,8 %)
répartition en fonction du DFG à l'inclusion (MDRD, ml/mm/1,73m ²) :	
< 15	0
[15 - 30[3
[30 - 45[1
[45 - 60[0

Tableau 5. Exposition des patients inclus aux médicaments (niveau classe thérapeutique) (N=2738)



Discussion :

▶ **ND-CRIS**, vaste cohorte prospective de patients polymédicamentés et fragiles : à la fois outil épidémiologique et plateforme pour réaliser des études cliniques et épidémiologiques. Elle dispose déjà de 795 patients avec un suivi de plus de 18 mois dont 27 ont dû recourir à une technique de suppléance, borne à l'aune de laquelle seront comparées les données ultérieures.

Représentativité :

- territoriale (9 centres participants sur 10) de la population des patients MRC dont la clearance est < 45 ml/mn et ceux dont la clearance est comprise entre 45 et 60 ml/mn de créatinine en cas de formes rapidement progressives ou compliquées ou lorsqu'il existe un doute sur la nature de la maladie rénale.
- **ND-CRIS** ne prétend pas assurer la représentativité de l'ensemble des patients MRD, le dépistage et le suivi des patients aux stades précoces de la maladie étant généralement effectués par les médecins généralistes ou d'autres spécialistes. Une confrontation des caractéristiques des patients de **ND-CRIS** avec celles de la population de CKD-REIN précisera sur quels critères **ND-CRIS** peut prétendre à une représentativité nationale.

▶ **Qualité des données recueillies** : évaluée lors du contrôle qualité (cf. Tableau 6) et le nombre de perdus de vue très faible attestent de la qualité générale de la cohorte **ND-CRIS**.

Tableau 6. Contrôle qualité

	Nombre de variables contrôlés	Ecart mineurs* %, N	Ecart majeurs** %, N
TOTAL	1303	2,92% (38)	0,38% (5)

* : oubli de la collecte d'une visite de suivi, non identification d'une insuffisance cardiaque comme comorbidité d'intérêt, non identification d'un IEC comme traitement d'intérêt dans la table des traitements.

** : dosage biologique recueilli moins récent qu'un autre dosage identifié dans le dossier médical, oubli ou écart faible sur les caractéristiques cliniques générales du patient : poids, taille, tension artérielle, erreur de saisie d'un résultat de dosage ne modifiant pas le profil du patient, oubli d'un traitement médicamenteux ne figurant pas dans les indicateurs définis dans les objectifs du protocole, oubli de remplissage d'une variable du CRF dont l'exploitation n'est pas liée aux objectifs principaux de la cohorte.

Au vu de la phase pilote et des files actives dans les centres (résultats non montrés), l'inclusion d'au moins 5 000 patients prévalents et incidents courant 2017 est attendue. Ce nombre de patients permettra de réaliser des études cliniques avec une puissance suffisante pour répondre à de nombreuses questions.

Le caractère ouvert et incident et le nombre de patients inclus dans **ND-CRIS** devraient permettre de répondre à des questions auxquelles des cohortes prévalentes de plus petite taille ne peuvent répondre.

Conclusion :

ND-CRIS comble un manque d'outil épidémiologique en France dans l'insuffisance rénale. Outre l'obtention régulière de données contenues dans le CRF sur une population évolutive, cette cohorte permettra de réaliser des études *ad hoc* notamment en pharmacopépidémiologie et ultérieurement de servir de plateforme de recherche et d'outil de monitoring de santé publique.