



HAL
open science

Prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la maladie rénale chronique : analyse sur 3033 patients de l'étude CKD-REIN

Solène Laville

► **To cite this version:**

Solène Laville. Prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la maladie rénale chronique : analyse sur 3033 patients de l'étude CKD-REIN. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-02000448

HAL Id: dumas-02000448

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02000448>

Submitted on 31 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Picardie Jules Verne
Année Universitaire 2016/2017



U.F.R de Pharmacie

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

soutenue publiquement le 20 Octobre 2017

Par **Mme Solène LAVILLE**

**PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES INAPPROPRIÉES
DANS LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE : ANALYSE SUR
3033 PATIENTS DE L'ETUDE CKD-REIN**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse :

Madame le Docteur Sophie LIABEUF – ESTEBANEZ
Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Membres du jury :

Madame le Docteur Valérie GRAS
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Catherine HELVEN
Pharmacien d'officine

U.F.R. de Pharmacie d'Amiens

1, rue des Louvels – 80 037 AMIENS CEDEX 1

☎ 03 22 82 77 54

Directeur : Professeur Gilles Duverlie

Directeurs adjoints : Professeur Pascal Sonnet
Professeur Jean-Marc Chillon

Directrice administrative : Madame Sylvie Barbey

Liste des directeurs de thèse enseignants à l'U.F.R. de pharmacie d'Amiens

Professeurs
Mme Sylvie BALTORA
M. Michel BRAZIER
M. Emmanuel BAUDRIN
M. Jean-Marc CHILLON
M. Rémy COUDERC
Mme Martine DAOUST
M. Guillaume DECOCQ
M. François DUPRADEAU
M. Gilles DUVERLIE
M. Eric HOUSIEAUX
M. Saïd KAMEL
M. François MESNARD
M. Laurent METZINGER
M. Mickaël NAASSILA
Mme Théodora POPOVICI
M. Pascal SONNET

Maîtres de conférences
M. Jean-Charles AHOMADEGBE
Mme Judith ANDRÉ
M. Jean-Pierre ARNOULD
M. Jean-Paul BECKER
M. Christophe BIENAIMÉ
M. Etienne BROCHOT
Mme Christine CEZARD
M. Olivier CHABRERIE
Mme Ophélie FLINIAUX
M. Xavier FONTAINE
M. Nicolas GUILLAUME
M. François HELLE
Mme Alexandra KLIMPT
Mme Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ
M. Jonathan LENOIR
M. Gilles MAIRESSE
M. Frédéric MARÇON
M. Romuald MENTAVERRI
M. Rolland MOLINIÉ
Mme Viviane SILVA PIRES
Mme Isabelle SIX
M. Pierre VANLEMMENS
Mme Catherine VILPOUX
Mme Patricia ZAWADSKI

REMERCIEMENTS

A **Madame Sophie LIABEUF**, maître de conférences et pharmacien praticien hospitalier, pour son soutien dans ce projet de thèse. Merci d'avoir dirigé ce travail et d'avoir accepté la présidence de ce jury. Merci pour vos conseils avisés, votre grande disponibilité tout au long de mon stage à Villejuif et pour votre soutien. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude.

A **Madame Valérie GRAS**, pharmacien praticien hospitalier, pour avoir répondu positivement à ma demande de participer comme membres du jury. Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A **Madame Catherine HELVEN**, pharmacien d'officine pour m'avoir soutenue tout au long de mes études, de la première à la dernière année. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'accueil chaleureux que m'a témoigné l'équipe Rein-Cœur du CESP à Villejuif. Merci à **Monsieur Ziad MASSY** et **Madame Bénédicte STENGEL**, co-directeurs de l'équipe, pour votre accueil et vos conseils avisés. Merci à **Madame Marie METZGER** pour son aide au codage et ses propos pertinents sur l'analyse biostatistique. Merci à **Natalia, Élodie, Céline, Sandra**, pour votre accueil dans la structure.

A **ma famille**, qui a toujours répondu présente et qui a su me soutenir dans les moments difficiles. Merci de m'avoir supportée durant mes études et particulièrement durant les périodes d'examens.

A **mes parents**, qui m'ont toujours soutenue dans mes choix.

A **mes grands-parents** pour leur soutien. Merci à mon grand-père, **Monsieur Guy MATIFAS**, pharmacien d'officine, de l'intérêt que tu portes à mes études.

A ma sœur **Maud**, et mon frère **Albin**, pour votre soutien et nos moments de détente.

Je tiens à remercier **Florine**, binôme de choc pendant les quelques années de cours en commun.

Merci à **Anne-Lise** pour tous les moments partagés depuis notre première année de PACES et ceux à venir.

Enfin merci à toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant ces 6 années d'études.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	3
Liste des figures	4
Liste des annexes	5
Liste des abréviations.....	6
INTRODUCTION.....	8
PARTIE I : LA MALADIE RENALE CHRONIQUE.....	9
1. La maladie rénale chronique : définition, étiologies et épidémiologie	9
2. Prise en charge thérapeutique dans la maladie rénale chronique.....	12
3. La maladie rénale chronique et les médicaments.....	15
PARTIE II : ÉVALUATION DES PRESCRIPTIONS À L'INCLUSION DE L'ÉTUDE CKD-REIN	19
1. Objectifs	19
2. Méthodes	19
2.1. Design de l'étude et population.....	19
2.2. Collection des données.....	20
2.3. Evaluation de l'exposition des patients aux prescriptions inappropriées à la fonction rénale.....	24
2.3.1. Identification des prescriptions médicamenteuses	24
2.3.2. Analyse bibliographique des résumés des caractéristiques des produits des médicaments.....	24
2.3.3. Calcul pour chacun des patients de son niveau de fonction rénale	25
2.3.4. Evaluation du caractère inapproprié des prescriptions.....	27
2.4. Évaluation de la concordance entre les équations permettant d'estimer la fonction rénale	29
2.5. Définitions de variables.....	29
2.6. Analyses statistiques	31
3. Résultats	33
3.1. Caractéristiques à l'inclusion	33

3.2.	Les prescriptions contre-indiquées et surdosées	35
3.3.	Exemples de médicaments prescrits de façon inappropriée.....	40
3.4.	Déterminants des prescriptions inappropriées.....	41
3.5.	Concordance entre les différentes équations d'estimation de la fonction rénale .	44
4.	Discussion.....	47
4.1.	Proportions de prescriptions inappropriées obtenues.....	47
4.2.	Comparaison des équations permettant d'estimer la fonction rénale.....	49
4.3.	Déterminants des prescriptions inappropriées.....	51
4.4.	Forces et limites de l'étude.....	52
	CONCLUSION.....	53
	Annexes.....	54
	Bibliographie.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition de la maladie rénale en fonction du DFGe selon KDIGO	10
Tableau 2 : Synthèse des études sur les prescriptions inadaptées à la fonction rénale	18
Tableau 3 : Questionnaires de l'étude CKD-REIN et contenus	21
Tableau 4 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude CKD-REIN	34
Tableau 5 : Description des prescriptions inappropriées par patient et par classe thérapeutique.....	38
Tableau 6 : Déterminants de l'exposition au risque d'avoir au moins une prescription inappropriée à la fonction rénale.....	42
Tableau 7 : Concordance entre les formules CKD-EPI ou CKD-EPI désindexée et la formule CG dans l'évaluation des prescriptions.....	45

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Exemple de saisie d'un médicament à l'aide de l'application CKD-REIN.....23
- Figure 2** : Pourcentage de patients avec au moins une contre-indication, au moins un médicament surdosé, au moins un médicament inapproprié selon le stade de la MRC.....36
- Figure 3** : Nombre de prescriptions inappropriées, surdosées et contre-indiquées par patient avec au moins un médicament prescrit à l'inclusion (n=3011).....37
- Figure 4** : Adéquation des prescriptions d'antidiabétiques avec les recommandations parmi les patients traités par des médicaments antidiabétiques (n=1085).....41
- Figure 5** : Pourcentage de patients avec au moins une contre-indication, au moins un médicament surdosé, au moins un médicament inapproprié selon le stade de la MRC et en fonction de la formule utilisée pour évaluer la fonction rénale.....44
- Figure 6** : Comparaison de l'estimation des fonctions rénales selon l'équation utilisée (CKD-EPI, Cockcroft-Gault).....46

LISTE DES ANNEXES

Tableau supplémentaire 1 : Recommandations de prescription pour les médicaments prescrits à l'inclusion.....	54
Tableau supplémentaire 2 : Description des données manquantes.....	60
Tableau supplémentaire 3 : Détails des médicaments prescrits à l'inclusion en fonction des stades de la MRC et des classes thérapeutiques.....	61
Tableau supplémentaire 4 : Description des prescriptions inappropriées par classe ATC... 	63
Tableau supplémentaire 5 : Déterminants de l'exposition au risque d'avoir au moins une prescription contre-indiquée à la fonction rénale.....	67
Tableau supplémentaire 6 : Déterminants de l'exposition au risque d'avoir au moins une prescription surdosée à la fonction rénale.....	69
Figure supplémentaire 1 : Pourcentage de patients avec au moins un médicament inappropriée, au moins un médicament contre-indiqué ou au moins un médicament surdosé.....	71
Fiche des taches des différents intervenants dans l'étude CKD-REIN.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMI : Artérite des Membres Inférieurs

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARAI : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II

ARC(s) : Attaché(s) de Recherche Clinique

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

BSA : *Body Surface Area* ou Surface corporelle

CG : Cockcroft-Gault

CI : Contre-indication

CIP : Code Identifiant de Présentation

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

CKD-REIN : *Chronic Kidney Disease - Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie*)

Cl_{Cr}(e) : Clairance de la Créatinine (estimée)

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPP4 : Dipeptidyl-peptidase 4

DFG(e) : Débit de Filtration Glomérulaire (estimé)

EI : Écart Interquartile

EPO : Érythropoïétine

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

IC95% ou 95% IC : Intervalle de Confiance à 95%

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRTT : Insuffisance Rénale Terminale Traitée

KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQI : *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

MDRD : *Modification of Diet Renal Disease*

MRC : Maladie Rénale Chronique

NA : Non Applicable

NR : Non recommandé

OR : Odd-Ratio

PTH : Parathormone

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

REIN : Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie

RGO : Reflux Gastro-œsophagien

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

UPS : Université Paris-Sud

UMRS : Unité Mixte de Recherche en Santé

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) représente aujourd'hui une des préoccupations majeures de la santé publique aussi bien en France que dans le reste du monde. Il est difficile d'estimer la prévalence de la maladie rénale chronique en France, cependant le nombre de personnes atteintes de maladie rénale chronique devrait encore augmenter du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation du diabète. La prévalence des stades 3 à 5 de la MRC dans la population âgée de 65 à 74 ans en Europe varie entre 4 % et 26 %¹ et la prévalence du diabète chez les adultes âgés de 20 à 79 ans en France se situait en 2015 entre 4 et 6%¹.

La maladie rénale chronique est associée à de nombreuses comorbidités telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires. Ces multiples comorbidités engendrent souvent une complexité accrue des schémas thérapeutiques et mènent à une polymédication qui peut entraîner un risque accru d'événements iatrogènes. En effet, de nombreux médicaments ou leurs métabolites sont éliminés par voie rénale et la présence d'une insuffisance rénale oblige à porter une attention plus particulière aux prescriptions réalisées. Le déclin de la fonction rénale entraîne un risque d'accumulation des principes actifs ou des métabolites éliminés principalement par voie rénale. Cela implique une prise en compte de la fonction rénale du patient lors de la prescription d'un médicament et impose une adaptation de la posologie du principe actif prescrit.

Dans le domaine de la néphrologie depuis 2002, de nombreuses recommandations ont été publiées pour encourager les professionnels de santé à améliorer la qualité des soins en ayant une approche globale de la maladie rénale allant du diagnostic à la prise en charge des problèmes liés à la MRC^{2,3}. La prise en charge médicamenteuse de ces patients repose sur une approche multimodale ayant pour but de ralentir la progression de la maladie et de prendre en charge les facteurs de risque et complications de la MRC. L'initiative « *Kidney Disease Improving Global Outcomes* » ou KDIGO de la Société Internationale de Néphrologie a été développée pour améliorer la prise en charge des patients atteints de maladie rénale grâce à la mise en œuvre des recommandations internationales en matière de bonnes pratiques cliniques³. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a également émis des recommandations en 2012 dans son guide du parcours de soins pour ce type de patients⁴. Parmi les recommandations de ces deux références, une attention particulière est portée sur

l'adaptation des traitements pharmacologiques afin d'éviter les conséquences potentielles d'un surdosage en médicament en relation avec la perte de la fonction rénale.

Les patients ayant une MRC sont très souvent exclus des grands essais cliniques conduisant aux autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments, ce qui aboutit à de nombreuses contre-indications de médicaments chez ces patients à cause d'un manque de données sur les médicaments. Les recommandations concernant les contre-indications et les adaptations de posologies à réaliser chez les patients atteints de MRC sont le fait de deux phénomènes : soit une iatrogénie connue du médicament du fait des perturbations de la pharmacocinétique du principe actif avec la MRC, soit un principe de précaution par manque de connaissance dans ce contexte particulier.

Ce travail de thèse propose d'évaluer chez 3033 patients atteints de maladie rénale chronique de la cohorte CKD-REIN⁵, la prévalence de l'utilisation inadaptée de médicaments en fonction du niveau d'atteinte rénale des patients ainsi que de déterminer les facteurs susceptibles de mener à cette utilisation inappropriée. Pour cela, nous présenterons la maladie rénale chronique ainsi que les recommandations de sa prise en charge dans un premier temps, puis dans une seconde partie, nous nous appliquerons à décrire la population étudiée, les méthodes utilisées ainsi que nos résultats d'analyse. Ces résultats seront discutés, mis en lien avec la littérature scientifique et pour finir, des perspectives de travail seront évoquées.

PARTIE I : LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

1. La maladie rénale chronique : définition, étiologies et épidémiologie

Afin d'améliorer et d'uniformiser la prise en charge des patients atteints de MRC, une définition précise et unique de la maladie est nécessaire. Depuis 2002, la Société Internationale de Néphrologie a édité un ensemble de recommandations internationales appelées K/DOQI en 2002 et KDIGO en 2012^{2,3}. Ces recommandations précisent la définition, l'évaluation, la prise en charge et la classification de la MRC.

La définition de la MRC est aujourd'hui adoptée par l'ensemble de la communauté scientifique et notamment en France par la HAS⁴. La MRC est un terme général qui englobe

des désordres hétérogènes en rapport avec la fonction ou la structure rénale. En effet, elle se définit indépendamment de sa cause, par la présence pendant au moins 3 mois de signes d'atteintes rénales ou la baisse de la fonction rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 mL/min/1.73m² à deux reprises à plus de 3 mois d'intervalle ^{3,4} (voir tableau 1). Trois types de marqueurs d'atteintes rénales peuvent permettre un diagnostic : les marqueurs biologiques tels que la protéinurie, l'albuminurie ou autres anomalies des sédiments urinaires ; les marqueurs histologiques obtenus à partir d'une biopsie ; les marqueurs morphologiques visibles lors d'une échographie rénale.

Tableau 1 : Définition de la maladie rénale en fonction du DFGe selon KDIGO³

Stade	Valeur de DFGe (mL/min/1.73m ²)	DFG
1	≥ 90	DFG normal
2	60 ≤ DFGe ≤ 89	DFG légèrement diminué
3A	45 ≤ DFGe ≤ 59	MRC modérée
3B	30 ≤ DFGe ≤ 44	MRC modérée
4	15 ≤ DFGe ≤ 29	MRC sévère
5	< 15	MRC terminale

La MRC peut donc être détectée grâce à des dosages de routine simples. En effet, le dosage de la créatinine sérique permet d'estimer, à l'aide de différentes équations, le débit de filtration glomérulaire (DFG). Les équations qui permettent de calculer le DFGe nécessitent la créatininémie du patient, son âge, son sexe et son origine ethnique. L'équation Cockcroft-Gault ⁶ (CG) a longtemps été une référence pour évaluer la fonction rénale des patients via l'estimation de la Clearance à la Créatinine (Cl_{Cr}). Celle-ci est très facile d'utilisation. Dans les 20 dernières années, de nouvelles équations ont été mises au point pour estimer de manière plus juste le DFG⁷⁻⁹ comme l'équation MDRD (*Modification of Diet Renal Disease*)⁷ ou l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*)⁸. Contrairement à l'équation CG, les équations CKD-EPI et MDRD n'incluent pas le poids du patient. Ces deux équations étaient recommandées par la HAS pour le diagnostic et la prise en charge de la MRC. Cependant, les recommandations internationales préconisent depuis 2012 l'utilisation de l'équation CKD-EPI pour le diagnostic et le suivi de la MRC³.

La MRC est une maladie évolutive qui, à terme, rend nécessaire le passage en dialyse ou la greffe rénale. Lorsqu'une thérapie de remplacement rénale est nécessaire, on parle de MRC terminale. La dialyse (péritonéale ou hémodialyse) ou la transplantation rénale

permettent alors de réaliser ce que le rein n'est plus capable de faire. Le dépistage des patients à risques est donc important afin de repousser au maximum le passage vers le stade terminal de la MRC.

La MRC est une maladie silencieuse et il est difficile de connaître avec précision la date de son apparition. Plusieurs étiologies existent. Dans les pays développés, la MRC est associée au vieillissement de la population, au diabète, à l'hypertension, à l'obésité et aux maladies cardiovasculaires¹⁰. En Europe, l'hypertension et le diabète représentent les deux pathologies principales contribuant à la MRC^{11,12}. Les néphropathies diabétiques font partie des complications les plus fréquentes du diabète, pouvant mener à terme à une insuffisance rénale chronique. La nécessité d'effectuer des dépistages est donc primordiale chez les patients à risques tels que les diabétiques, les patients hypertendus ou atteints de maladies cardiovasculaires, mais également les sujets âgés, les sujets obèses ou avec des antécédents familiaux de MRC¹³.

La MRC est aujourd'hui considérée comme une priorité mondiale de santé publique^{14,15} puisqu'il est estimé qu'environ 10% de la population adulte mondiale serait affectée par cette maladie chronique¹⁵. Le nombre d'adultes atteints d'une MRC des stades 1 à 5 a été estimé à près de 500 millions dont 236 millions pour une MRC modérée à sévère¹⁵. En France, le nombre de personnes atteintes de MRC peut être estimé à près de 3 millions. Près de deux tiers des patients âgés de plus de 70 ans ont une fonction rénale défaillante avec une Cl_{Cr} comprise entre 30 et 60 mL/min, et un tiers a une MRC diagnostiquée¹³. La prévalence de la MRC semble augmenter sensiblement chez les patients âgés, notamment à cause de l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'hypertension¹⁰. En effet, le DFG diminue avec l'âge et plusieurs études ont confirmé une prévalence élevée de la MRC chez le sujet âgé du fait du vieillissement mais également des comorbidités associées¹⁵. L'Agence de la biomédecine pilote en France, le registre du Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) qui réalise depuis 2002 un enregistrement exhaustif des patients nécessitant un traitement de suppléance rénale (Stade 5 de la MRC)¹⁶. L'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT) tend à augmenter depuis 2009¹⁷. Près de 80 000 personnes suivaient un traitement de suppléance fin 2014. La prévalence de l'IRTT était alors 1,6 fois plus importante chez les hommes que chez les femmes¹⁷. Avant ce stade tardif, la population constituant pour la majorité des patients atteints de MRC, n'est en réalité étudiée que par la constitution de cohortes. Aujourd'hui, toutes les études s'accordent pour dire que la prévalence devrait encore augmenter prochainement en raison du vieillissement de la

population et de l'augmentation du diabète, causes majeures d'insuffisance rénale, mais également grâce à l'amélioration de la survie des patients transplantés et dialysés.

2. Prise en charge thérapeutique dans la maladie rénale chronique

La prise en charge des patients atteints de MRC a pour objectif principal le ralentissement de la progression de la maladie par la prise en charge des complications dues à une baisse du DFG, en prévenant notamment les risques cardio-vasculaires. Les complications de la MRC sont en effet nombreuses. L'importance de ces complications augmente de manière exponentielle lorsqu'on tend vers le stade terminal de la maladie. Les complications les plus fréquemment retrouvées sont l'anémie et les troubles minéraux et métaboliques. Ils sont d'ailleurs associés à une augmentation du taux d'hospitalisation^{18,19}.

La prise en charge des patients avec une MRC est donc multimodale. Elle vise d'une part à ralentir la progression de la maladie et à traiter les facteurs de risque et les complications de la MRC et d'autre part à améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Elle est basée sur les recommandations internationales KDIGO³, européennes²⁰ mais également sur les recommandations nationales⁴.

Les traitements pharmacologiques visent la plupart du temps à corriger l'hypertension artérielle, l'anémie, les désordres minéraux et osseux, l'acidose métabolique ou encore la dénutrition. Ces désordres sont donc de plus en plus communs au fur et à mesure que le DFG diminue et avec un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73m², les prévalences de ces désordres se situent autour de 80% pour l'hypertension, 50% pour l'anémie, 20% pour l'hyperphosphatémie, 30% pour l'acidose et 5 à 10% pour l'hypoalbuminémie²¹.

L'*hypertension* est attribuée à une rétention sodée et à un tonus vasculaire augmenté dû à une stimulation du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique. Il est recommandé de réduire l'apport journalier en sel dans le régime alimentaire des patients hypertendus. La prescription d'un ou de plusieurs antihypertenseurs pour atteindre les cibles est souvent nécessaire. De plus, il existe un nombre relativement conséquent de patients avec une hypertension dite résistante²², définie comme telle lorsque la stratégie thérapeutique qui

comprend des règles hygiéno-diététiques adaptées et un trithérapie antihypertensive, depuis au moins 4 semaines, à doses optimales, incluant un diurétique, n'est pas efficace²³. Grâce à son rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est une cible privilégiée des antihypertenseurs. Les médicaments inhibant le SRAA, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), sont souvent prescrits en première intention. Leur rôle néphroprotecteur, notamment dans l'amélioration de la fibrose rénale²⁴, est à prendre en compte. Cependant, la plupart des IEC présents sur le marché a des métabolites actifs largement excrétés par le rein, nécessitant alors des adaptations de posologies selon l'état de la fonction rénale du patient³. Les autres antihypertenseurs comme les diurétiques ou encore les bêtabloquants sont à prescrire avec précaution car certains sont contre-indiqués dans les stades avancés de la MRC, du fait du risque accru d'effets indésirables. Les cibles de pression artérielle à atteindre varient selon les comorbidités du patient. Selon les recommandations internationales, l'objectif d'une pression artérielle à 140/90 mmHg³ est fixé pour les patients ayant une albuminurie inférieure à 30mg/24h que le patient soit diabétique ou non, contrairement à la HAS qui fixe l'objectif à 130/80mmHg pour les patients diabétiques dans ce cas⁴. Concernant les patients avec une albuminurie \geq 30mg/24h, que le patient soit diabétique ou non, l'objectif est fixé à 130/80mmHg. Cependant, ces recommandations ont un niveau de preuve évalué comme faible voire très faible dans le système de gradation des preuves KDIGO³.

L'*anémie* désigne un déficit en hémoglobine (Hb) dans le sang. Elle est causée principalement par une baisse de la production d'érythropoïétine (EPO) par les cellules péri-tubulaires rénales. La baisse de réactivité de la moelle osseuse en résultant, indiquant une inflammation systémique, cause une augmentation de la production d'hepcidine par le foie et une disponibilité du fer diminuée, élément indispensable à l'érythropoïèse^{25,26}. Le taux d'Hb est plus bas chez la femme que chez l'homme, si bien que l'anémie est diagnostiquée lorsque la concentration en Hb est inférieure à 12g/dL chez la femme et 13g/dL chez l'homme. Le traitement par des agents stimulants de l'EPO permet de remonter le taux d'Hb, de réduire les besoins en transfusion et d'améliorer la qualité de vie des patients²⁷. La prise de fer est également recommandée. Cependant, les bénéfices suggérés par les études observationnelles de l'intervention précoce avec un traitement par agent stimulant de l'EPO ont été tempérés par la réalité des risques cardiovasculaires mis en lumière dans les essais randomisés^{28,29}.

Les *désordres minéraux et osseux* dans la MRC sont caractérisés par des concentrations sériques anormales en calcium, phosphore, 1,25-dihydroxyvitamineD ou calcitriol et en parathormone (PTH), mais également par des morphologies osseuses anormales et des calcifications vasculaires^{3,30}. Des anomalies du métabolisme phosphocalcique entraînées par une diminution de la fonction rénale provoquent ces désordres minéraux et osseux. En effet, le calcium n'est plus absorbé normalement dans l'intestin provoquant une hypocalcémie. Le taux de phosphore est quant à lui augmenté pouvant alors entraîner des démangeaisons ou des douleurs articulaires. Cette hypocalcémie et cette hyperphosphorémie entraînent une augmentation de la production de PTH par les glandes parathyroïdiennes, responsables de la régulation du taux de calcium dans le sang. Le taux de calcium étant bas, le calcium des os va être mis à contribution entraînant alors une fragilisation osseuse et permettant d'augmenter le taux de calcium circulant. Le calcium et le phosphore en excès vont alors se fixer sur différents tissus de l'organisme, et notamment sur les parois des vaisseaux sanguins, pouvant entraîner des calcifications vasculaires et troubles cardiovasculaires associés. Concernant le calcitriol, qui est formé à partir du calcidiol (25-hydroxyvitamineD) dans le rein, il permet d'augmenter l'absorption du calcium par l'intestin et la réabsorption tubulaire rénale de calcium et inhibe la sécrétion de PTH. Or la diminution de l'activité rénale diminue le taux de calcitriol, et augmente donc l'activité des glandes parathyroïdiennes, entraînant une résorption osseuse. Il est donc recommandé de diminuer la prise de phosphore dans le régime alimentaire. Si cela n'est pas suffisant pour diminuer la phosphatémie, des chélateurs du phosphate sont prescrits (comme le sévélamer, le lanthanum de calcium, l'acétate de calcium anhydre, indiqués dans l'hyperphosphatémie chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non dialysés avec une phosphatémie > 1,78 mmol/L)³¹. La prescription d'analogues de la vitamine D et de calcimimétiques est nécessaire si les concentrations en calcidiol et calcium sont basses et permettront de diminuer le taux de PTH³¹. Les analogues de la vitamine D et les chélateurs du phosphate calciques ont plus de risques d'hypercalcémie que les chélateurs non calciques, et pourraient induire davantage de calcifications vasculaires^{32,33}.

L'*hyperuricémie* est également souvent rencontrée dans la MRC. L'excrétion rénale de l'acide urique est diminuée lorsque la fonction rénale est diminuée. Des études observationnelles récentes suggèrent que l'hyperuricémie induirait un moins bon contrôle de l'hypertension et une aggravation de la progression de l'IRC^{34,35}. Cependant, il n'est pas recommandé de traiter l'hyperuricémie asymptomatique car les preuves scientifiques ne sont

pas suffisantes³. De plus, l'allopurinol est un médicament à utiliser avec précaution chez les patients atteints de MRC car son métabolite actif, l'oxypurinol, est éliminé par voie rénale.

D'autres complications de la MRC sont à prendre en compte dans la prise en charge du patient. Les risques d'infections sont multipliés par 3 à 4 par rapport à la population générale. Les infections représentent la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints de MRC³. La vaccination annuelle contre la grippe ainsi que d'autres vaccinations sont recommandées pour cette population particulièrement fragile (Hépatite B, Pneumocoque)³.

Un aspect important de la prise en charge du patient atteint de MRC concerne la prescription des médicaments. En effet, la prise de médicaments chez un insuffisant rénal n'a pas le même impact que chez un patient normorénal.

3. La maladie rénale chronique et les médicaments

Le rein est un organe important pour l'élimination des médicaments. De nombreux médicaments sont en effet éliminés par voie rénale. Certaines molécules sont activées en métabolites plus puissants ou toxiques, puis sont excrétés par le rein. C'est à cause de ce rôle prépondérant du rein dans le mécanisme d'épuration du sang que les posologies des médicaments prescrits chez les personnes atteintes de MRC sont à adapter. En effet, ayant une fonction rénale diminuée, des risques d'accumulation et de toxicité accrue sont à craindre si l'adaptation des posologies n'est pas effectuée. Certains médicaments sont néphrotoxiques et sont donc à éviter chez cette population particulière.

La diminution du DFG chez ces patients n'est cependant pas le seul phénomène à prendre en compte. En effet, on peut observer une modification plus ou moins importante de la pharmacocinétique des médicaments au niveau de l'absorption, de la fixation aux protéines, du métabolisme et des transports cellulaires causés non seulement par la MRC, mais également par les co-prescriptions de médicaments. L'insuffisance rénale peut également modifier la réponse au médicament en modifiant sa pharmacodynamie, son efficacité et sa sécurité. Il a d'ailleurs été démontré que la survenue d'accidents hémorragiques due aux antivitamines K augmente de façon exponentielle avec la progression de la maladie alors que ce médicament n'est pas éliminé majoritairement par voie rénale³⁶. Les effets de la MRC impliquent non seulement le rein, mais affectent presque tous les autres aspects de la

pharmacocinétique du médicament, par exemple l'absorption dans l'intestin, la liaison à l'albumine, le métabolisme du médicament hépatique et l'excrétion de la bile³⁷.

Les prescriptions non adaptées à la fonction rénale du patient peuvent donc avoir de graves conséquences sur la morbi-mortalité et sur les événements iatrogènes. La néphrotoxicité médicamenteuse n'est pas un événement iatrogène rare. Selon les résultats d'une étude prospective (étude EMIR) menée par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, l'incidence des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux est d'environ 4%³⁸. L'événement iatrogène le plus étudié est l'insuffisance rénale aiguë et les médicaments induisant ce type d'effet indésirable sont identifiés³⁹. Une étude américaine a d'ailleurs montré que 15 à 27% des insuffisances rénales aiguës recensées à l'hôpital étaient dues à une néphrotoxicité médicamenteuse⁴⁰.

Au-delà de la néphrotoxicité de certains médicaments, une utilisation non adaptée des médicaments à élimination rénale majoritaire peut avoir des conséquences importantes. Ces conséquences ont été peu étudiées jusqu'à présent dans une population de malades avec une MRC.

Les études relatives aux prescriptions inappropriées à la fonction rénale ne sont pas spécifiques aux malades avec une MRC, elles portent majoritairement sur des patients âgés⁴¹⁻⁴⁴. Les résultats de prévalence des médicaments inappropriés pour la fonction rénale sont très variables allant de 3% à 50,7%, car dépendant de la définition du caractère inapproprié, de l'équation choisie pour estimer la fonction rénale, des niveaux de DFG étudiés. L'impact de ces prescriptions en termes d'hospitalisations et d'effets indésirables médicamenteux n'était pas évalué. De plus, certaines études sont difficilement extrapolables à la population française du fait de la différence de médicaments commercialisés entre les pays et les différences de pratiques.

Deux études françaises concernent une population âgée de plus de 65 ans. Il s'agit de l'étude des 3 cités, cohorte prospective de personnes âgées de 65 ans et plus, et non institutionnalisées ; le risque de recevoir un médicament inapproprié (contre-indiqué ou potentiellement non adapté à la fonction rénale) était élevé, concernant 53% des patients ayant un DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1,73m², et associé à une augmentation de la mortalité. Cependant, cette cohorte n'était pas spécifique à des patients atteints de MRC (seuls 13,7% avaient un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m²), portait exclusivement sur des

personnes âgées et ne disposait pas des posologies des prescriptions pour évaluer leur adaptation⁴³. L'autre étude française par Becquemont et al. ⁴⁴ s'est spécifiquement intéressée à la metformine et à 3 médicaments à visée cardiovasculaire, suggérant qu'un quart des patients recevait de la metformine à posologie inadaptée.

Deux études ont évalué, sur de faibles effectifs, l'impact d'une intervention pharmaceutique sur ces prescriptions inappropriées pour la fonction rénale et suggèrent une amélioration du nombre de ces prescriptions^{45,46}. Dans le groupe avec une intervention pharmaceutique, Hassan et al. ont montré une réduction du nombre d'effets indésirables⁴⁶.

Le tableau 2 résume les différentes études ayant inclus plus de 1000 patients qui s'intéressent aux médicaments inappropriés à la fonction rénale.

L'évaluation des adaptations de posologies réalisée dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des patients en MRC est un enjeu majeur. Elle n'a jamais été réalisée dans une large population française de patients suivis en néphrologie. De plus, dans cette population, les conséquences cliniques d'une utilisation de médicaments inappropriés à la fonction rénale en matière d'hospitalisations, de progression vers l'insuffisance terminale et de mortalité n'ont jamais été étudiées.

Tableau 2 : Synthèse des études sur les prescriptions inadaptées à la fonction rénale

Références	Pays	Population	Prescriptions étudiées	Estimation de la fonction rénale	Prévalence	Médicaments les plus fréquents	Limites
Chang et al. ⁴¹ 2015 JAGS	USA	Étude transversale rétrospective sur les vétérans américains chez des patients de 65 ans ou plus avec un DFG entre 15 et 49 mL/min N= 83 850	Médicaments les plus fréquemment prescrits : 40 médicaments contre-indiqués ou nécessitant une adaptation de posologie	Cockcroft-Gault	<i>Population avec une Cl_{Cr} entre 30mL/min et 49mL/min :</i> - 13% au moins un médicament nécessitant une adaptation <i>Population avec une Cl_{Cr} entre 15mL/min et 29mL/min :</i> - 32% au moins avec un médicament nécessitant une adaptation ou contre-indiqué	Ranitidine, allopurinol et metformine (patients avec Cl _{Cr} entre 30 et 49 mL/min) Glyburide, ranitidine, gemfibrozil, carvedilol, allopurinol (patients avec Cl _{Cr} entre 15 et 29 mL/min)	<ul style="list-style-type: none"> - Non spécifique de patients avec une MRC - Population âgée de plus de 65 ans (âge moyen de 80 ans) - Population à 96% de sexe masculin - Pas d'analyse des doses par médicaments inadaptés - Pas d'analyse de l'impact sur les hospitalisations, les effets indésirables médicamenteux et la mortalité
Becquemont et al. ⁴⁴ 2015 Basic Clin Pharmacol Toxicol	France	Étude transversale chez des patients de 65 ans ou plus et non institutionnalisés N= 1 196	Metformine Glibenclamide Digoxine Spironolactone Eplérénone	Cockcroft-Gault CKD-EPI	<i>Population globale :</i> 25% des patients traités par metformine à posologie inadaptée (CKD-EPI)	Metformine	<ul style="list-style-type: none"> - Limitation à 5 médicaments - Non spécifique des malades avec une MRC - Limité aux sujets âgés - Pas d'analyse de l'impact sur les hospitalisations et les effets indésirables médicamenteux
Hanlon et al. ⁴² 2011 J Am Med Dir Assoc	USA	Étude transversale chez des patients de 65 ans ou plus en maisons de retraite dont 26% avec une MRC N= 1 304	Liste de 21 médicaments à élimination rénale majoritaire	Cockcroft-Gault MDRD	<i>Cl_{Cr} par Cockcroft-Gault :</i> 7% posologie excessive et 5% contre-indiquée <i>DFGe par MDRD :</i> 3% posologie excessive et 3% contre-indiquée	Ranitidine, glyburide, gabapentine et nitrofurantoïne	<ul style="list-style-type: none"> - Liste restrictive de 21 médicaments à élimination rénale - Peu de patients avec une MRC, DFGe médian = 80mL/min/1,73m² (MDRD) - Pas de présentation en fonction des niveaux de DFG - Pas d'analyse de l'impact sur les hospitalisations, les effets indésirables médicamenteux et la mortalité
Breton et al. ⁴³ 2011 NDT	France	Cohorte prospective de personnes âgées de 65 ans et plus et non institutionnalisées N= 8 701 dont 13,7% avec un DFG < 60 mL/min/1,73m ²	Tous les médicaments prescrits	Cockcroft-Gault MDRD	<i>Population globale :</i> - médicament contre-indiqué : 0,8% - médicament nécessitant une adaptation : 13% <i>Population avec un DFGe entre 30 et 60 :</i> - médicament contre-indiqué : 4,5% - médicament nécessitant une adaptation 50,7% - l'un ou l'autre : 52,5%	Rilménidine, fibrates, allopurinol et bromazépam (médicaments nécessitant des adaptations) Biguanides et antihistaminiques (Médicaments contre-indiqués)	<ul style="list-style-type: none"> - Non spécifique des malades avec une MRC - Limité aux sujets âgés - Pas d'analyse des doses par médicaments à adapter - Pas d'analyse de l'impact sur les hospitalisations et les effets indésirables médicamenteux

PARTIE II : ÉVALUATION DES PRESCRIPTIONS À L'INCLUSION DE L'ÉTUDE CKD-REIN

1. Objectifs

Les objectifs de ce travail reposent sur l'évaluation chez 3033 patients atteints de MRC de la cohorte CKD-REIN⁵, de la prévalence de l'utilisation inappropriée de médicaments en fonction du niveau d'atteinte rénale des patients ainsi que de la détermination des facteurs susceptibles de mener à cette utilisation inappropriée. L'évaluation de la concordance entre les équations CKD-EPI, Cockcroft-Gault et CKD-EPI modifiée (désindexée) représente également un des objectifs du travail de thèse.

2. Méthodes

2.1. Design de l'étude et population

Les analyses ont été réalisées à partir de la cohorte Chronic Kidney Disease – Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie « CKD-REIN » ; promue par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et coordonnée par l'Université Paris-Sud (coordination scientifique : Bénédicte Stengel Inserm – UPS UMRS 1018). Le projet de cohorte CKD-REIN a pour objectif général de développer une plateforme de recherche destinée à répondre à des questions clés concernant les déterminants associés au pronostic de la MRC et à évaluer l'efficacité de sa prise en charge.

CKD-REIN est une cohorte prospective incluant 3033 patients atteints de MRC aux stades 3 et 4 (DFG compris entre 15 et 60 mL/min/1,73m²), réunissant 40 consultations de néphrologie (public, privé à but lucratif ou non lucratif) réparties sur toute la France pour assurer une bonne représentativité nationale des pratiques néphrologiques et des patients suivis par un néphrologue.

Après une phase de recensement dans chacun des sites participants, 13607 patients ont été identifiés avec un diagnostic de MRC et un DFGe $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ayant eu au moins une visite dans les 4 à 12 mois.

De juillet 2013 à Mars 2016, à partir d'une liste du recensement, les adultes bénéficiant d'au moins deux mesures de DFGe entre 45 et $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Stade 3A) ou une mesure entre 15 et $45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Stades 3B et 4), qui n'étaient ni dialysés, ni transplantés ont été sélectionnés aléatoirement. Cette sélection a permis l'inclusion de 3033 patients. Les patients ont été inclus à l'occasion d'une consultation de routine dans le service de néphrologie si les critères d'inclusion sont respectés. Les conditions requises pour participer à l'étude étaient d'avoir au moins 18 ans, d'avoir 2 mesures de DFGe $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ à au moins 1 mois d'intervalle, ne pas être dialysé, ne pas avoir eu de transplantation et d'avoir signé un consentement éclairé. L'inclusion ne dépendait pas du type de néphropathie du patient.

Les inclusions dans l'étude se sont achevées en Mars 2016.

Les patients sont suivis activement pendant une durée de 5 ans. Comme pour la phase d'inclusion, des questionnaires sont remplis à l'occasion d'une consultation de routine dans le service.

L'étude a reçu les avis favorables du comité de protection des personnes de Bicêtre, de l'International review board de l'INSERM et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les détails du protocole de l'étude ont été précisés ⁴⁷.

2.2. Collection des données

Le recueil des données dans l'étude CKD-REIN est effectué au moyen d'un système de collecte de données par internet. Ce recueil est réalisé au moyen de questionnaires relatifs aux patients, aux médecins et aux structures. Des attachés de recherche clinique (ARCs) saisissent les formulaires électroniques sur une application web-dynamique sécurisée intitulée "Application CKD-REIN". De nombreuses données sur les facteurs sociodémographiques, environnementaux et sur le mode de vie sont recueillies. En effet, chaque patient inclus bénéficie dans le cadre de leur prise en charge néphrologique d'au moins une visite par an. Dans le cadre du protocole CKD-REIN, une collection biologique est réalisée à l'inclusion, à 1 an, 3 et 5 ans (prise de sang et d'urine) et des questionnaires spécifiques à l'étude sont

complétés à l'occasion de chaque visite (inclusion et une visite par an pendant 5 ans). Les questionnaires relatifs aux patients ont été complétés par des ARCs formés, à partir de l'interview patient et de leur dossier médical mais également à partir d'un auto-questionnaire rempli par le patient. Le recueil des données de l'étude CKD-REIN repose ainsi sur plusieurs questionnaires ou formulaires, remplis soit par des ARCs, soit par les patients eux-mêmes, soit par les médecins et chefs de service, à l'entrée dans l'étude et durant le suivi ⁵. Les données recueillies à partir des questionnaires sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 : Questionnaires de l'étude CKD-REIN et contenus

Nom du questionnaire	Type de données des questionnaires
Questionnaire médical initial	Date de naissance, sexe Histoire de la MRC Antécédents médicaux et facteurs de risque à l'inclusion Examens cliniques et biologiques – maladie rénale chronique
Suivi médical	Statut du patient au suivi (Statut vital, traitement de suppléance) Examens biologiques – sang et urine Mesures cliniques et anthropométriques Hospitalisations, consultations médicales et interventions Imageries médicales avec injection de produits de contraste Transfusions ; Compléments nutritionnels ; Vaccinations Prise en charge de la MRC et préparation au traitement de suppléance
Médicaments	Pour chaque médicament sont recueillis : Catégorie ; Nom commercial, Dénomination commune internationale (DCI) ; Source de données (dossier médical, ordonnances des 3 derniers mois fournies par le patient pour l'inclusion, depuis la dernière visite pour le suivi) ; Dosage ; Posologie ; Durée ; Date de début et de fin de traitement ; Traitement interrompu et motif
Auto questionnaire Patient	État de santé en général, état de santé mentale, Activités de la vie quotidienne, Relations avec la famille, Activité physique, Sommeil, Alimentation, Foyer et cadre de vie : origine géographique des parents, situation familiale, revenus Frais médicaux et assurance maladie ; consultations médicales, diététiques, assistants sociaux Éducation et planification des traitements de la MRC, Satisfaction des soins Calendrier professionnel Observance thérapeutique Automédication
Interview Patient Initial	Mesures cliniques et anthropométriques Diabète, pression artérielle ; Tabac ; Boissons ; Observances thérapeutiques et effets indésirables médicamenteux Test cognitif, Activité professionnelle
Fiche Décès	Date, lieu, cause principale et causes associées au décès ; notion d'arrêt de dialyse et de soins palliatifs avant décès

Concernant le recueil des médicaments, un formulaire électronique spécifique a été mis au point pour l'étude permettant une saisie optimale des prescriptions médicamenteuses par des ARCs qui, pour la plupart, n'ont pas de connaissances spécifiques des médicaments. Ce formulaire permet la saisie des prescriptions médicamenteuses et plus particulièrement des

posologies telles qu'elles apparaissent sur les ordonnances des patients et sur les comptes rendus médicaux. Le formulaire pour le recueil des médicaments a été développé à partir de la base de données sur les médicaments du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, appelée base Thériaque® (Version 2). Cette base de données, accréditée par la HAS, permet de fournir une information indépendante, exhaustive et fiable aux professionnels de santé sur tous les médicaments disponibles en France. L'utilisation de cette base permet d'obtenir à partir de la saisie des ARCs de nombreuses informations telles que le nom commercial, la dose unitaire, la galénique et la voie d'administration, la Dénomination Commune Internationale (DCI) ainsi que la classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique (classe ATC) et le Code Identifiant de Présentation (code CIP) qui permettent d'identifier de manière précise le ou les médicaments utilisés par le patient. L'utilisation de cette base permet donc de faciliter l'exploitation des données de prescriptions médicamenteuses. De plus, les ARCs ont été formés et une procédure opératoire a été réalisée pour permettre de guider l'enregistrement des médicaments.

A l'inclusion, les médicaments des 3 derniers mois ont été enregistrés. L'automédication n'est pas recueillie dans le formulaire spécifique, mais les patients sont interrogés quant à leur consommation d'antidouleurs et d'anti-inflammatoires dans les auto-questionnaires.

La figure 1 – A montre l'écran qui permet à l'ARC de sélectionner le médicament visible sur l'ordonnance avec le bon dosage. La posologie est codée dans un second temps (figure 1 – B). Ainsi, dans l'exemple de la figure 1 – B, si le patient avait une prescription de 2 comprimés de ZYLORIC® 100mg, une fois par jour, l'ARC devait sélectionner dans le menu déroulant (figure 1 – A) le ZYLORIC® 100mg et inscrire « 2 » pour le nombre de dose(s) unitaires et « par jour » pour l'unité de temps.

Aide au codage

Contexte d'appel :
 - Technique de prise en charge : CKDREIN-Prise en Charge MRC
 - Rôle de la maladie : Médication
 - Nomenclature : ATC / 2007

Libellé :

Code :

Afficher le résultat sous forme de : tableau arbre

Aide :

- pour consulter l'ensemble du Thesaurus, sélectionner l'affichage du résultat sous forme d'arbre et cliquer sur rechercher (sans indiquer de code ni de libellé)
- il est possible d'utiliser le caractère * ou % pour la recherche par code ou par libellé (par exemple *glom* pour rechercher l'ensemble des néphropathies glomérulaires)
- la recherche par libellé n'est sensible ni aux accents, ni aux majuscules (par exemple néphr est équivalent à NePHR)

ANNULER **RECHERCHER**

Libellé	Code	Fréquence
EPURIC 100 MG, CAPSULE MOLLE (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9031798)	ATC-M04AA01-9031798	0
DESATURA, COMPRIME (ALLOPURINOL EN ASSOCIATION ATC-M04AA51-9102601)	ATC-M04AA51-9102601	0
ZYLORIC 100MG CPR (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9102133)	ATC-M04AA01-9102133	0
ZYLORIC 300MG CPR (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9102156)	ATC-M04AA01-9102156	0
ZYLORIC 200 MG, COMPRIME (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9103948)	ATC-M04AA01-9103948	0
ALLOPURINOL RATIOPHARM 100 MG, CAPSULE (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9157393)	ATC-M04AA01-9157393	0
ALLOPURINOL RATIOPHARM 300 MG, CAPSULE (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9157401)	ATC-M04AA01-9157401	0

A – Aide au codage d'un médicament avec l'application CKD-REIN

Codage ATC-Thériaque de préférence Sinon, préciser DCI, Dose unitaire, Voie d'administration
 Non renseigné

1-Nom, Voie d'administration, Dosage et Posologie:

Codage ATC-Thériaque ATC-M04AA01-9102133 - ZYLORIC 100MG CPR (ALLOPURINOL ATC-M04AA01-9102133) (ATC 2007)
 Code : ? ✕

X nombre de Dose(s) Unitaires

Par unité de temps

2-Si elle est connue, indiquez la date de début (si le jour ou le mois ne sont pas connus, laissez les blancs):

Jours

Mois

Année

3-Le médicament a-t-il été interrompu au cours de la période écoulée et si oui précisez la date de fin (si le jour ou le mois ne sont pas connus, laissez les blancs) et les conditions d'arrêt:

Médicament interrompu: Non Oui Non renseigné

Jours

Mois

Année

Conditions d'arrêt:

B – Codage de la posologie d'un médicament à l'aide de l'application CKD-REIN

Figure 1 : Exemple de saisie d'un médicament à l'aide de l'application CKD-REIN.

A – Aide au codage d'un médicament avec l'application CKD-REIN. B – Codage de la posologie d'un médicament à l'aide de l'application CKD-REIN.

2.3. Evaluation de l'exposition des patients aux prescriptions inappropriées à la fonction rénale

Dans le cadre de ce travail, une prescription est considérée comme inappropriée à la fonction rénale d'un patient si le médicament prescrit est contre-indiqué ou non recommandé à partir de son niveau de fonction rénale ou si le médicament est prescrit à une posologie trop élevée par rapport à la fonction rénale du patient.

La détermination du caractère inapproprié d'une prescription a nécessité différentes étapes :

2.3.1. Identification des prescriptions médicamenteuses

A partir du formulaire de recueil des médicaments, les ARCs ont la possibilité d'entrer jusqu'à 30 médicaments sans mention de durée limitée et jusqu'à 10 médicaments avec mention de durée limitée. L'application nous donne une base de données dénormalisée dans laquelle une ligne correspond à un patient. Pour un patient, il y a la possibilité d'enregistrer jusqu'à 40 médicaments. Pour chaque médicament, 15 variables sont générées telles que le code ATC, le nombre de doses unitaires, l'unité de temps, la date de début etc. Plus de 600 colonnes apparaissent donc dans la base de données des médicaments. Afin de pouvoir utiliser cette base, il a fallu transformer le fichier pour obtenir une ligne par médicament prescrit nous permettant alors de passer d'un fichier dénormalisé à un fichier normalisé. A partir du fichier initial comprenant 3033 lignes de patients, 3011 patients ont eu au moins une prescription dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude, générant un fichier normalisé de 24277 lignes de prescriptions correspondant à 780 médicaments distincts.

2.3.2. Analyse bibliographique des résumés des caractéristiques des produits des médicaments

Sur les 780 médicaments prescrits qui disposaient d'une AMM, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de ces médicaments ont été analysés et notamment la partie relative aux contre-indications et précautions d'emploi. C'est à ce niveau que l'autorité compétente ayant délivré l'AMM du médicament spécifie les recommandations à prendre en

compte pour la prescription aux patients avec une fonction rénale altérée. Pour chacun des médicaments, les réponses aux questions suivantes ont été recherchées :

- Le médicament est-il contre-indiqué selon la fonction rénale ?
- Si oui, quels sont les seuils de fonction rénale à partir desquels les médicaments sont contre-indiqués ?
- Le médicament nécessite-t-il une adaptation de la posologie selon la fonction rénale ?
- Si oui, quelle est la posologie journalière maximale selon le niveau de fonction rénale ?

Dans certains cas, au sein d'une même classe ATC ou pour certains médicaments contenant plusieurs principes actifs, les recommandations relatives à la fonction rénale ou encore les seuils de DFG peuvent être différents. Dans le cas d'un médicament pour lequel plusieurs principes actifs sont associés, chaque principe actif sera traité séparément. Par exemple, pour les médicaments associant la metformine à la sitagliptine, l'adaptation de la metformine est de 2000 mg/j pour un DFG compris entre 45 et 59 mL/min et 1000 mg/j pour un DFG compris entre 30 et 44 mL/min et elle est contre-indiquée pour un DFG inférieur à 30 mL/min. Pour la sitagliptine, il est recommandé de prescrire 50 mg/j pour un DFG compris entre 30 et 49 mL/min et 25 mg/j pour un DFG inférieur à 30 mL/min. Dans cet exemple, le médicament associant ces deux principes actifs est contre-indiqué pour un DFG en dessous de 30mL/min.

A partir de ces recherches sur les recommandations émanant des caractéristiques de prescription des médicaments à l'inclusion, une base de données a été créée disposant de 6 colonnes : le code ATC du médicament, le caractère contre-indiqué à la fonction rénale (variable binaire), si le médicament est effectivement contre-indiqué, le seuil de fonction rénale de la contre-indication (variable continue discrète), la nécessité d'adapter la posologie par rapport à la fonction rénale (variable binaire) et si le médicament nécessite une adaptation de posologie, le seuil de fonction rénale où l'adaptation est nécessaire et la posologie journalière maximale (tableau supplémentaire 1).

2.3.3. Calcul pour chacun des patients de son niveau de fonction rénale

Afin d'identifier les prescriptions inappropriées, il est nécessaire d'estimer la fonction rénale de la population étudiée. La fonction rénale est estimée de deux façons :

- Par le calcul de la clairance à la créatinine estimée ($Cl_{Cr,e}$) au moyen de l'équation de Cockcroft-Gault⁶, formule recommandée pour l'adaptation des posologies des médicaments par la HAS :

$$Cl_{Cr,e} (mL/min) = \frac{(140-AGE) \times Poids (kg)}{[Cr]} \times k$$

Cr = créatininémie en $\mu mol/L$

$k = 1,04$ pour les femmes et $k = 1,23$ pour les hommes

- Par le calcul du DFGe par l'équation CKD-EPI⁸, formule recommandée pour le diagnostic et le suivi des patients avec une MRC :

Femmes		Hommes
$DFGe = 144 \times \left[\frac{SCr}{0,7} \right]^\alpha \times (0,993)^{Age}$		$DFGe = 141 \times \left[\frac{SCr}{0,9} \right]^\beta \times (0,993)^{Age}$

$DFGe$ en $mL/min/1.73m$

SCr = Sérum de la créatinine en mg/dL

$\alpha = -0,329$ si $SCr \leq 0,7 mg/dL$ ou $-1,209$ si $SCr > 0,7 mg/dL$

$\beta = -0,411$ si $SCr \leq 0,9 mg/dL$ ou -1.209 si $SCr > 0,9 mg/dL$

Les analyses ont été effectuées au moyen de ces deux équations recommandées par les autorités compétentes⁴. Or, les valeurs de DFG calculées avec la formule CKD-EPI incluent une correction pour une surface corporelle standard de $1,73m^2$ (cette correction est appelée « indexation »). Cependant, l'indexation standard peut mener à des mesures biaisées du DFGe pour la clairance des médicaments et pourrait ainsi mener à une mauvaise adaptation de posologie. Le DFGe indexé à la surface corporelle pourrait sous-estimer de manière significative le vrai DFG, particulièrement chez les individus en surpoids/obésité⁴⁸⁻⁵⁰. L'évaluation du caractère inapproprié des prescriptions a donc également été réalisée avec la

formule CKD-EPI désindexée à la surface corporelle (BSA), calculée au moyen de la formule de Du Bois décrite ci-dessous⁵¹.

$$BSA (m^2) = Poids^{0,425} \times Taille^{0,725} \times 0,007184$$

$$DFGe_{désindexé} = CKD EPI (mL/min/1,73m^2) \times \frac{BSA(m^2)}{1,73}$$

2.3.4. Evaluation du caractère inapproprié des prescriptions

Le croisement entre la base de données regroupant les prescriptions des médicaments à l'inclusion dans l'étude CKD-REIN avec la base de données créée à partir de la recherche bibliographique sur les recommandations par rapport à la fonction rénale a permis d'évaluer la proportion de patients exposés à des médicaments prescrits de manière inappropriée (contre-indiqués et/ou surdosés) selon leur niveau de fonction rénale, chez les patients ayant au moins un médicament prescrit dans les 3 mois avant l'inclusion (n=3011).

Pour identifier les médicaments prescrits à une posologie trop élevée par rapport à la fonction rénale du patient, différentes étapes sont nécessaires :

2.3.4.1. Extraction du dosage du médicament à partir de la base Thériaque ® à partir des codes ATC des médicaments

Dans le système ATC, les médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Ils permettent donc d'identifier un médicament de manière plutôt précise. Cependant, ce code ne donne pas de précision sur le dosage ou la forme galénique du médicament. Il est alors nécessaire d'utiliser le code CIP. Ce dernier est un code propre à chaque médicament, à une forme galénique particulière du médicament en question et un dosage précis. On peut donc connaître précisément le dosage de chaque médicament (Exemple 1).

Exemple 1:

- A partir du thésaurus Thériaque® :

Code ATC = M04AC01

Code CIP = M04AA01-9103948

Libellé = ZYLORIC 200 MG, COMPRIME

Dosage = 200

2.3.4.2. Obtention de la dose journalière prise par le patient

Pour obtenir la dose journalière de principe actif absorbée par le patient, le dosage extrait précédemment a été multiplié au nombre de doses unitaires journalières extrait de l'application CKD-REIN. Seules les posologies des médicaments utilisés par voie orale ont été identifiées (exemple 2).

Exemple 2:

- A partir du codage médicament de l'application CKD-REIN :

Code CIP = M04AA01-9103948

Nombre de doses unitaires : 2

Unité de temps : /jour

Quand on regroupe les informations des deux bases de données, on multiplie le dosage du médicament par le nombre de doses unitaires pour obtenir la posologie journalière prescrite au patient, ici de 2 x 200 mg/jour.

2.3.4.3. Détermination du caractère surdosé d'une prescription

Après avoir identifié la posologie reçue par le patient, le caractère inapproprié de la prescription a été évalué en comparant les données recueillies pour chaque médicament concernant leur adaptation de posologie à la posologie reçue par le patient en prenant compte de son DFGe (exemple 3).

Exemple 3:

Si le patient qui a reçu les 400mg de ZYLORIC® par jour avait une fonction rénale estimée à un DFGe à 30 mL/min/1,73m², cette prescription serait considérée comme surdosée/inappropriée par rapport à la fonction rénale du patient.

L'évaluation de chacune des 5996 prescriptions concernées par une potentielle adaptation de posologie, a permis le codage binaire de la variable « surdosage » (oui/non). Dans ce projet, un médicament codé comme contre-indiqué ne peut pas également être codé comme surdosé et inversement.

2.4. Évaluation de la concordance entre les équations permettant d'estimer la fonction rénale

Afin de déterminer la concordance entre les équations estimant la fonction rénale dans l'évaluation du caractère inapproprié, les 24277 lignes ont été prises en compte. Des tableaux de contingence, le calcul des corrélations entre les résultats obtenus selon les équations, le calcul de coefficient Kappa ainsi qu'un graphe de Bland-Altman ont été réalisés.

2.5. Définitions de variables

Dans cette analyse, les stades de la maladie sont définis tels que :

- Stades 2 : DFGe compris entre 60 et 89 mL/min/1,73m²,
- Stade 3A : DFGe compris entre 45 et 59 mL/min/1,73m²,
- Stade 3B : DFGe compris entre 30 et 44 mL/min/1,73m²,
- Stade 4 : DFGe compris entre 15 et 29 mL/min/1,73m²,
- Stade 5 : DFGe < 15 mL/min/1,73m²,

lorsque le DFGe est estimé par la formule CKD-EPI.

Un patient est considéré comme hypertendu s'il a des antécédents d'hypertension mentionnés dans le dossier médical et/ou s'il a un (plusieurs) médicament(s) antihypertenseur(s).

Les participants ont été classés comme ayant un diabète si le diabète était signalé dans les dossiers médicaux, si les patients étaient traités par un médicament hypoglycémiant, si leur hémoglobine glyquée était supérieur ou égal à 6,5% ou si leur glucose à jeun était supérieur ou égal à 7,0 mmol/L ou un glucose aléatoire supérieur ou égal à 11,1 mmol/L.

Un patient a un antécédent de maladie cardiovasculaire s'il a un antécédent de :

- Antécédent de maladies coronaires :
 - Maladie coronarienne
 - Angine de poitrine/angor
 - Infarctus du myocarde (syndrome coronarien aigu)
 - Pontage coronarien
 - Intervention coronaire percutanée (stent ou angioplastie coronaire)
- Autre antécédent cardiovasculaire :
 - Arrêt cardiaque
 - Fibrillation auriculaire
 - Autre trouble du rythme cardiaque
 - Pacemaker implanté
 - Défibrillateur implanté
 - Insuffisance cardiaque
 - Œdème pulmonaire
 - Péricardite
 - Valvulopathie
 - Prothèse valvulaire cardiaque
- Antécédent de maladie cérébro-vasculaire :
 - Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) avec ou sans déficit neurologique résiduel majeur (exemple : faiblesse, trouble de la parole)
 - Accident ischémique transitoire (AIT)
 - Endartériectomie ou stent carotidien

- Hémorragie cérébrale
- Antécédent de maladie aortique ou vasculaire périphérique :
 - Maladie vasculaire périphérique (artérite des membres inférieurs (AMI))
 - Claudication intermittente
 - Pontage artériel ou intervention percutanée (exemple : stent) pour une artérite
 - Sténose de l'artère rénale ou chirurgie ou intervention sur l'artère rénale
 - Anévrisme de l'aorte
 - Traitement chirurgical d'un anévrisme de l'aorte.

La variable concernant le score de comorbidités cardiovasculaires a été créée de la façon suivante : un antécédent cardiovasculaire vaut 1 point si le patient a l'antécédent en question, sinon il vaut 0. Ce score s'étend de 0 à 6. Les 6 antécédents pris en compte sont :

- Antécédents de cardiopathie ischémique
- Antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT
- Antécédents de fibrillation auriculaire
- Antécédents d'autres troubles du rythme cardiaque ou de la conduction
- Antécédents d'insuffisance cardiaque
- Antécédents de valvulopathie.

2.6. Analyses statistiques

Les caractéristiques à l'inclusion sont décrites globalement et par sous-groupes correspondant aux stades de la MRC définis par l'équation CKD-EPI. Les variables qualitatives ont été décrites grâce à des pourcentages par modalités. Les valeurs des variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écart-types ou en médiane et écart-interquartile.

Les analyses concernant les prescriptions inappropriées, contre-indiquées et/ou surdosées par rapport à la fonction rénale ont été réalisées sur les 3011 patients avec au moins une prescription. Pour ces analyses, le DFGe a été calculé grâce à l'équation CKD-EPI. Des tests

du Chi2 ou des tests exacts de Fisher ont été réalisés pour comparer les résultats obtenus selon les stades de la maladie.

Les résultats concernant les prescriptions inappropriées, contre-indiquées et surdosées ont été comparés selon l'équation utilisée pour calculer le DFGe : équation CKD-EPIe, CG ou CKD-EPI désindexée. La concordance entre les 3 équations dans l'évaluation des prescriptions inappropriées, contre-indiquées et surdosées a été appréciée par le calcul des coefficients Kappa, des corrélations et par la réalisation de graphes de Bland & Altman.

Une valeur p inférieure à 0,05 pour les tests statistiques bilatéraux est considérée comme statistiquement significative. Un coefficient Kappa inférieur à 0,20 est considéré comme très faible, compris entre 0,20 et 0,40, il est considéré comme faible, compris entre 0,40 et 0,60, il est considéré comme moyen, compris entre 0,60 et 0,80, il est jugé satisfaisant et s'il est supérieur à 0,80, le coefficient est considéré comme excellent.

Pour examiner les déterminants menant à des prescriptions inappropriées, nous avons réalisé une régression logistique pour obtenir des Odd-Ratios (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). Ayant un nombre de données manquantes important pour certaines variables (tableau supplémentaire 2), une imputation multiple a été réalisée. La régression logistique a été réalisée en cas complet et après imputation multiple. L'imputation multiple a été réalisée selon une méthode d'imputation multivariée (spécification de distributions conditionnelles). Le motif des données manquantes est non monotone. Dix datasets imputés ont été créés puis poolés pour obtenir les résultats d'analyse.

Le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC) a été utilisé pour effectuer tout le data management ainsi que les analyses statistiques. Le logiciel R (Version 3.3.1) a été utilisé pour réaliser les différentes figures.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques à l'inclusion

3033 patients ont été inclus dans l'étude dont 3011 avec au moins un médicament prescrit dans les 3 mois précédant l'inclusion. A l'inclusion, 535 (18%) patients étaient aux stades 2 et 3A de la MRC, 1135 (37%) au stade 3B et 1363 (45%) étaient aux stades 4 et 5 de la maladie en utilisant l'équation CKD-EPI pour évaluer la fonction rénale. Les caractéristiques des patients à l'inclusion et la description des médicaments prescrits sont présentées dans le tableau 4 et dans le tableau supplémentaire 3. L'âge médian était de 69 ans (Ecart interquartile (EI) [60; 76]), et 65% des patients sont des hommes.

La majorité des patients ont des antécédents médicaux comme de l'hypertension (antécédents d'hypertension et/ou médicaments antihypertenseur) pour 91% des patients. Les antécédents de diabète (antécédents de diabète et/ou médicaments antidiabétiques) et de maladie cardiovasculaire concernent respectivement 43% et 53% des patients inclus. De plus, 35% des patients étaient obèses à leur entrée dans l'étude.

Le nombre médian de médicaments prescrits par patient était de 8 (EI [5; 10]) avec 2182 (72%) patients qui prenaient plus de 5 médicaments. Le nombre de médicaments prescrits augmente lorsque la MRC évolue passant d'une médiane de 6 (EI [4; 9]) médicaments par patients aux stades 2 et 3A de la maladie à une médiane de 8 (EI [6 ; 11]) médicaments par patients aux stades 4 et 5.

Plus de 70% des patients ont déclaré s'être rendu 3 fois ou plus chez le médecin généraliste dans l'année précédant l'inclusion, tandis que près de 30% sont allés 3 fois ou plus chez le néphrologue. Les nombres de visites médicales chez le médecin généraliste et chez le néphrologue étaient plus élevés dans les stades avancés de la maladie. En effet, parmi les patients ayant visité plus de 4 fois leur médecin généraliste, 44% étaient aux stades 4 et 5 de la maladie et 61% des patients ayant eu plus de 4 visites médicales avec un néphrologue étaient aux stades 4 et 5.

Tableau 4 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude CKD-REIN.

Les caractéristiques sont présentées globalement et par stade de la maladie rénale (fonction rénale estimée par la formule CKD-EPI).

	Tous	Stade à l'inclusion (CKD-EPI)		
		Stades 2 et 3A	Stade 3B	Stades 4 et 5
N	3033	535	1135	1363
Age, années	69[60-76]	66[57-72]	69[61-76]	70[61-78]
Hommes	1984 (65%)	379 (71%)	745 (66%)	860 (63%)
Antécédents médicaux				
Hypertension	2746 (91%)	455 (85%)	1035 (91%)	1256 (92%)
Diabète	1301 (43%)	205 (38%)	496 (44%)	600 (44%)
Dyslipidémie	2223 (73%)	368 (69%)	845(74%)	1010(74%)
Maladie cardiovasculaire	1594 (53%)	258 (48%)	587 (52%)	749 (55%)
Insuffisance rénale aiguë	658 (22%)	80 (15%)	250 (22%)	328 (24%)
Indice de masse corporelle, kg/m				
<25	29±6	28±5	29±6	29±6
[25;30[826 (27%)	162 (30%)	293 (26%)	371 (27%)
≥ 30	1086 (36%)	206 (39%)	416 (37%)	464 (34%)
	1056 (35%)	155 (29%)	404 (36%)	497 (36%)
Fonction rénale				
DFGe CKD-EPI, (mL/min/1.73 m)	33±12	52±6	37±4	22±5
DFGe désindexée CKD-EPI, (mL/min)	36±14	58±9	41±7	24±6
Cl _{Cr} (mL/min)	41±16	61±16	45±12	29±9
Nombre de médicaments				
Aucun	8 [5-10]	6 [4-9]	7 [5-10]	8 [6-11]
1 à 4	22 (1%)	9 (2%)	9 (1%)	4 (0%)
5 à 6	579 (19%)	151 (28%)	250 (22%)	178 (13%)
7 à 8	521 (17%)	115 (22%)	200 (18%)	206 (15%)
9 à 10	624 (21%)	92 (17%)	232 (20%)	300 (22%)
≥ 11	542 (18%)	87 (16%)	183 (16%)	272 (20%)
	745 (25%)	81 (15%)	261 (23%)	403 (30%)
Visites médicales au cours de l'année précédant l'inclusion				
Médecin généraliste				
≤ 2 visites médicales	393 (13%)	74 (14%)	146 (13%)	173 (13%)
3 ou 4 visites médicales	740 (24%)	144 (27%)	267 (24%)	329 (24%)
Plus de 4 visites médicales	1473 (49%)	248 (46%)	574 (51%)	651 (48%)
Néphrologue				
≤ 2 visites médicales	1712 (56%)	361 (67%)	733 (65%)	618 (45%)
3 ou 4 visites médicales	624 (21%)	74 (14%)	175 (15%)	375 (28%)
Plus de 4 visites médicales	276 (9%)	31 (6%)	77 (7%)	168 (12%)
Endocrinologue ou diabétologue				
0 visite médicale	1651 (54%)	300 (56%)	601 (53%)	750 (55%)
1 ou 2 visites médicales	492 (16%)	81 (15%)	220 (19%)	191 (14%)
3 ou 4 visites médicales	148 (5%)	33 (6%)	49 (4%)	66 (5%)
Plus de 4 visites médicales	74 (2%)	13 (2%)	21 (2%)	40 (3%)
Cardiologue				
0 visite médicale	798 (26%)	153 (29%)	293 (26%)	352 (26%)
1 ou 2 visites médicales	1432 (47%)	265 (50%)	530 (47%)	637 (47%)
3 ou 4 visites médicales	190 (6%)	29 (5%)	76 (7%)	85 (6%)
Plus de 4 visites médicales	88 (3%)	8 (2%)	39 (3%)	41 (3%)

Moyenne ± écart-type ou médiane [écart interquartile] ou n (%).

3.2. Les prescriptions contre-indiquées et surdosées

D'après l'analyse des RCP des 780 médicaments prescrits dans les 3 mois précédant l'inclusion, 56 médicaments contenaient une contre-indication à partir d'un certain niveau de fonction rénale et 148 médicaments nécessitaient une adaptation de posologie selon le niveau de fonction rénale du patient.

Pour les 3011 patients ayant au moins un médicament à l'inclusion, un total de 24277 lignes de prescriptions a été dénombré. Parmi ces prescriptions, 1307 médicaments étaient contre-indiqués par rapport à la fonction rénale et 1299 médicaments étaient prescrits à une posologie trop élevée par rapport à la fonction rénale du patient (tableau supplémentaire 4).

En utilisant la formule CKD-EPI pour évaluer la fonction rénale et parmi les patients avec au moins un médicament prescrit dans les 3 mois précédant l'inclusion, 31% des patients avaient au moins un médicament prescrit contre-indiqué et 35% avaient au moins un médicament prescrit à une dose trop élevée par rapport à leur fonction rénale (figure 2). Plus de la moitié des patients avaient au moins un médicament prescrit de manière inappropriée à l'inclusion (figure 3 – A). La proportion des prescriptions inappropriées augmente en fonction du stade de la maladie. En effet, dans les stades précoces (DFGe >45 mL/min/1,73m²), moins de 10% des patients ont au moins une contre-indication dans leur ordonnance tandis que ce chiffre s'élève à 57% dans les stades avancés de la maladie (DFGe <30 mL/min/1,73m²). Il en est de même pour la proportion de patients avec au moins un médicament inapproprié, qui augmente de manière significative quand le stade de la maladie évolue, allant de 28% aux stades 2 et 3A à 74% aux stades 4 et 5.

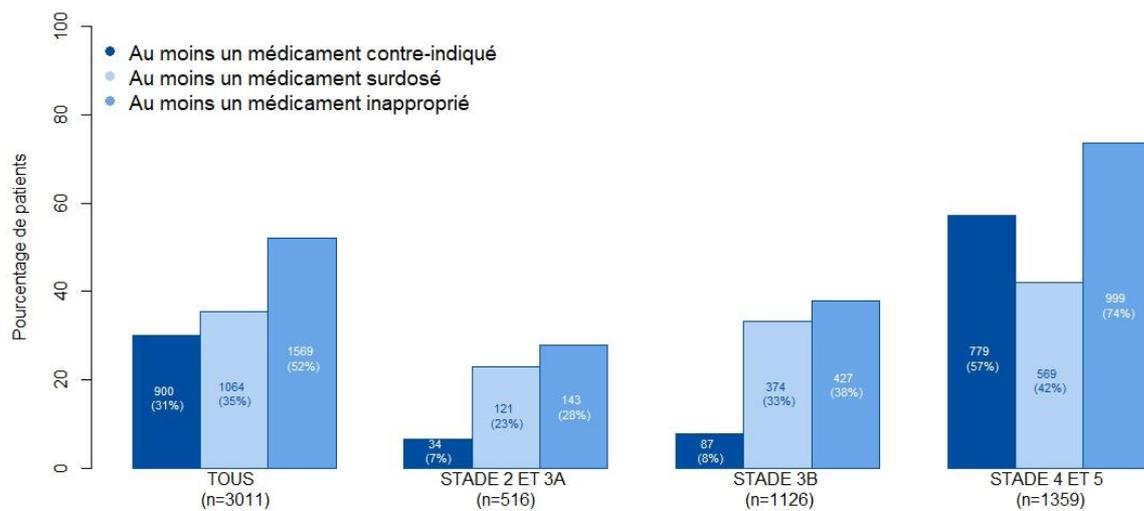
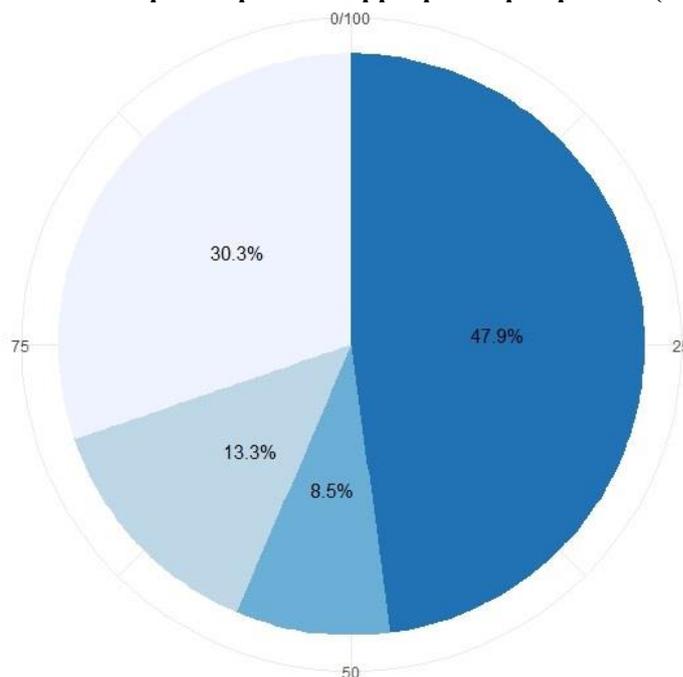
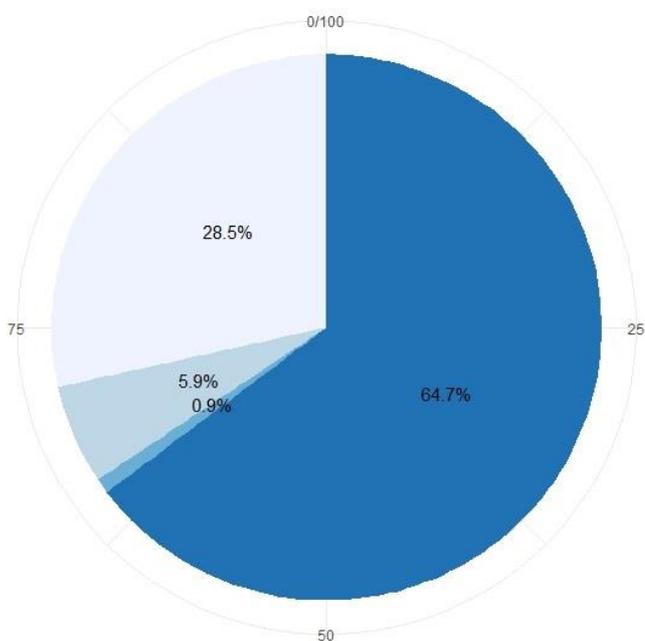


Figure 2 : Pourcentage de patients avec au moins une contre-indication, au moins un médicament surdosé, au moins un médicament inapproprié selon le stade de la MRC.
Le niveau de fonction rénale a été estimé par l'équation CKD-EPI.

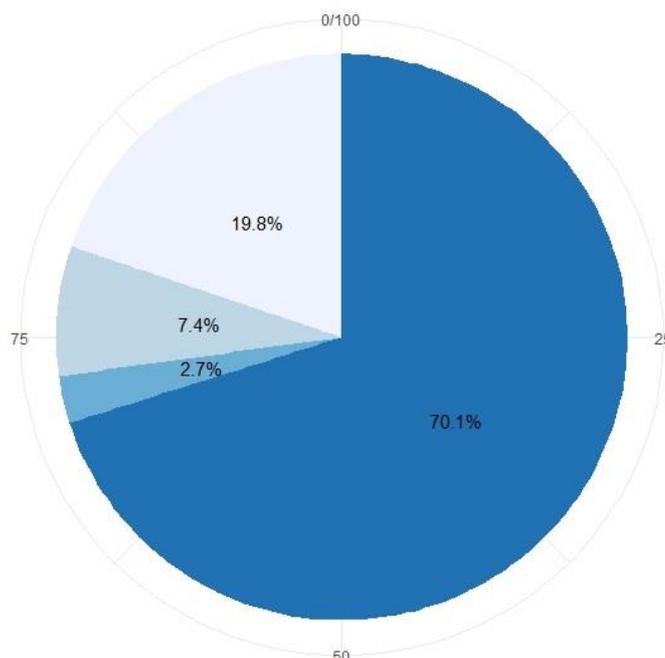
A. Nombre de prescriptions inappropriées par patient (n=3011)



B. Nombre de prescriptions surdosées par patient (n=3011)



C. Nombre de prescriptions contre-indiquées par patient (n=3011)



Légende



Figure 3 : Nombre de prescriptions inappropriées, surdosées et contre-indiquées par patient avec au moins un médicament prescrit à l'inclusion (n=3011).

A – Nombre de prescriptions inappropriées par patient. B – Nombre de prescriptions surdosées par patient. C – Nombre de prescriptions contre-indiquées par patient.

Plus de la moitié (52%) des patients inclus dans l'étude avaient au moins un médicament inapproprié prescrit et près de 22% d'entre eux avaient plus de 2 prescriptions inappropriées dans leur ordonnance (figure 3 – A). Parmi les 1064 patients ayant au moins un médicament prescrit à une dose trop élevée, 19% avaient au moins 2 médicaments surdosés dans leur ordonnance (figure 3 – B). 303 patients avaient au moins 2 médicaments contre-indiqués par rapport à leur fonction rénale, dans leur ordonnance à l'inclusion (figure 3 – C).

La proportion des prescriptions prescrites de manière inappropriée en fonction des classes thérapeutiques est présentée dans le tableau 5. Les médicaments les plus communément prescrits de façon inappropriée sont les médicaments du système cardiovasculaire. Les médicaments du système cardiovasculaire, les suppléments minéraux et les antidiabétiques représentent 76% des prescriptions contre-indiquées à elles seules.

Tableau 5 : Description des prescriptions inappropriées par patient et par classe thérapeutique.

(n = Nombre de patients avec au moins une prescription de la classe thérapeutique considérée.

% = Pourcentage de patients avec au moins une contre-indication, un surdosage et un médicament prescrit de façon inappropriée parmi les patients avec une prescription de la classe thérapeutique considérée.)

	TOTAL n = 3011	Stade à l'inclusion		
		Stades 2 et 3A n = 526	Stade 3B n = 1126	Stades 4 et 5 n = 1359
ANTIHYPERTENSEURS	2820	467	1052	1301
Au moins un médicament contre-indiqué	13,4%	1,7%	1,4%	27,3%
Au moins un médicament surdosé	16,2%	12,6%	15,9%	17,7%
Au moins un médicament inapproprié	27,3%	14,1%	16,9%	40,5%
HYPOLIPEMIANTS	1900	309	722	869
Au moins un médicament contre-indiqué	12,2%	0,0%	0,4%	26,2%
Au moins un médicament surdosé	2,7%	3,2%	2,4%	2,8%
Au moins un médicament inapproprié	14,8%	3,2%	2,8%	29,0%
ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE	1238	194	464	580
Au moins un médicament contre-indiqué	3,6%	0,0%	0,0%	7,8%
Au moins un médicament surdosé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Au moins un médicament inapproprié	3,6%	0,0%	0,0%	7,8%
ANTIDIABETIQUES	1085	178	418	489
Au moins un médicament contre-indiqué	7,6%	0,0%	0,0%	16,8%
Au moins un médicament surdosé	13,7%	16,9%	21,5%	5,9%
Au moins un médicament inapproprié	20,8%	16,9%	21,5%	21,7%
MEDICAMENTS DES TROUBLES DE L'ACIDITE	1041	150	394	497
Au moins un médicament contre-indiqué	0,4%	0,0%	0,0%	0,8%
Au moins un médicament surdosé	0,5%	0,7%	0,3%	0,6%
Au moins un médicament inapproprié	0,9%	0,7%	0,3%	1,4%
ANTIGOUTTEUX	1025	129	351	545
Au moins un médicament contre-indiqué	2,7%	0,0%	0,0%	5,1%
Au moins un médicament surdosé	38,6%	15,5%	28,2%	50,8%

Au moins un médicament inapproprié	40,5%	15,5%	28,2%	54,3%
ANALGESIQUES	717	117	277	323
Au moins un médicament contre-indiqué	6,6%	0,0%	0,0%	14,6%
Au moins un médicament surdosé	3,1%	0,0%	0,7%	6,2%
Au moins un médicament inapproprié	9,6%	0,0%	0,7%	20,7%
PSYCHOLEPTIQUES	501	84	180	237
Au moins un médicament contre-indiqué	0,4%	0,0%	0,0%	0,8%
Au moins un médicament surdosé	8,8%	8,3%	8,3%	9,3%
Au moins un médicament inapproprié	9,0%	8,3%	8,3%	9,7%
SUPPLEMENTS MINERAUX	480	62	135	283
Au moins un médicament contre-indiqué	40,2%	38,7%	48,1%	36,7%
Au moins un médicament surdosé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Au moins un médicament inapproprié	40,2%	38,7%	48,1%	36,7%
ANTICOAGULANTS	440	63	162	215
Au moins un médicament contre-indiqué	14,5%	0,0%	0,0%	29,8%
Au moins un médicament surdosé	0,2%	1,6%	0,0%	0,0%
Au moins un médicament inapproprié	14,8%	1,6%	0,0%	29,8%
MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	432	63	160	209
Au moins un médicament contre-indiqué	1,9%	0,0%	0,0%	3,8%
Au moins un médicament surdosé	2,5%	0,0%	0,0%	5,3%
Au moins un médicament inapproprié	4,2%	0,0%	0,0%	8,6%
MEDICAMENTS UROLOGIQUES	345	64	116	165
Au moins un médicament contre-indiqué	14,2%	0,0%	0,0%	29,7%
Au moins un médicament surdosé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Au moins un médicament inapproprié	14,2%	0,0%	0,0%	29,7%
PSYCHOANALEPTIQUES	241	40	90	111
Au moins un médicament contre-indiqué	4,1%	0,0%	0,0%	9,0%
Au moins un médicament surdosé	5,0%	0,0%	10,0%	2,7%
Au moins un médicament inapproprié	9,1%	0,0%	10,0%	11,7%
ANTIEPILEPTIQUES	188	25	72	91
Au moins un médicament contre-indiqué	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Au moins un médicament surdosé	14,9%	8,0%	6,9%	23,1%
Au moins un médicament inapproprié	14,9%	8,0%	6,9%	23,1%
ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	182	33	67	82
Au moins un médicament contre-indiqué	1,6%	0,0%	1,5%	2,4%
Au moins un médicament surdosé	14,3%	3,0%	6,0%	25,6%
Au moins un médicament inapproprié	15,9%	3,0%	7,5%	28,0%
IMMUNOSUPPRESSEURS	167	36	61	70
Au moins un médicament contre-indiqué	2,4%	2,8%	0,0%	4,3%
Au moins un médicament surdosé	1,8%	0,0%	1,6%	2,9%
Au moins un médicament inapproprié	4,2%	2,8%	1,6%	7,1%
ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-RHUMATISMAUX	43	12	14	17
Au moins un médicament contre-indiqué	20,9%	0,0%	0,0%	52,9%
Au moins un médicament surdosé	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Au moins un médicament inapproprié	20,9%	0,0%	0,0%	52,9%

3.3. Exemples de médicaments prescrits de façon inappropriée

Plus de 40% des patients recevant un traitement antigoutteux ont au moins une prescription inappropriée (tableau 5). L'allopurinol, médicament utilisé dans la prise en charge chronique de la goutte, est le médicament le moins bien prescrit en termes de dosage puisque parmi les 794 patients prenant cette substance, 395 (50%) ont une dose supérieure aux doses recommandées vis-à-vis de leur fonction rénale. Concernant la colchicine, autre médicament traitant les crises d'hyperuricémie, 41% des patients reçoivent ce principe actif alors que leur DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73m² (seuil de DFG contre-indiquant ce médicament).

L'allopurinol, le ramipril et le périmopril (deux antihypertenseurs inhibiteurs du système rénine-angiotensine) représentent à eux trois 54% des prescriptions surdosées par rapport à la fonction rénale.

Près de 21% des patients avec au moins un antidiabétique avaient au moins une prescription inappropriée à leur fonction rénale (tableau 5). 38% des prescriptions d'antidiabétiques étaient en dehors des recommandations (tableau supplémentaire 4). Parmi les patients ayant une prescription d'antidiabétique, 26% prenaient de la metformine (seule ou en association) (figure 4). Plus de la moitié des prescriptions de metformine étaient alors en dehors des recommandations (18% de prescriptions contre-indiquées et 33% avec un surdosage de metformine).

Le nombre de patients avec un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73m² et ayant une prescription d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (incluant les dérivés de l'acide salicylique utilisés comme analgésique ou antipyrétique (dose > 160mg/j)) étaient relativement faible (n=46).

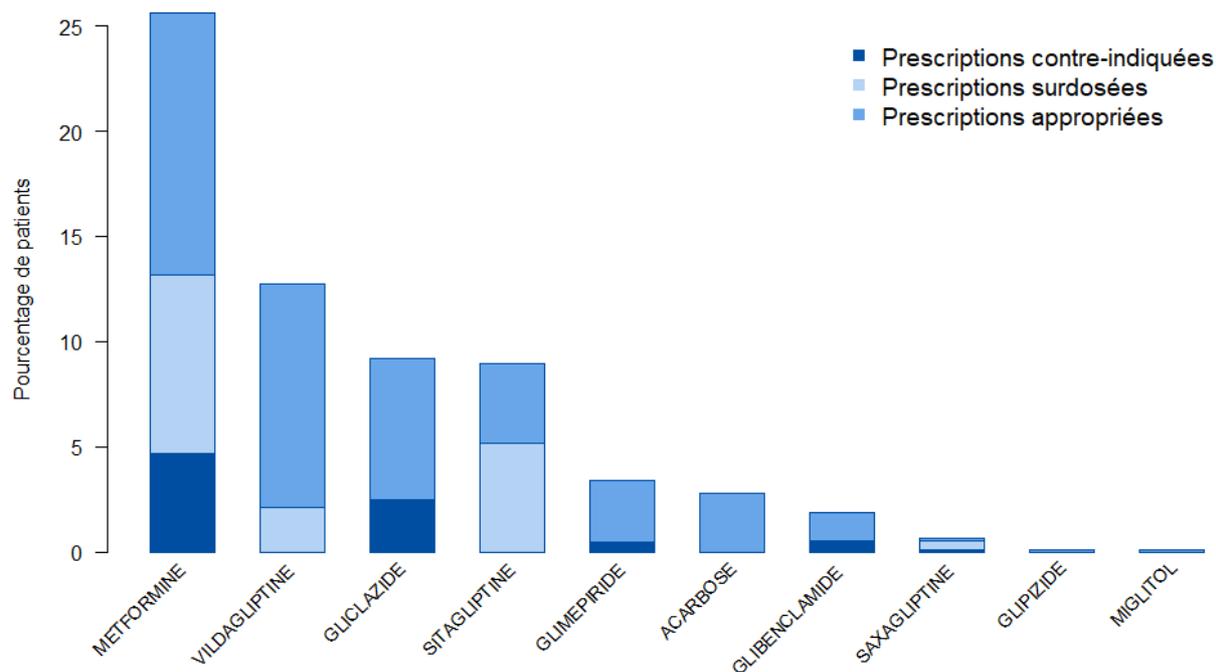


Figure 4: Adéquation des prescriptions d’antidiabétiques avec les recommandations parmi les patients traités par des médicaments antidiabétiques (n=1085).

3.4. Déterminants des prescriptions inappropriées

Concernant l’analyse multivariée des déterminants des prescriptions inappropriées, le stade de la maladie rénale est apparu comme le prédicteur le plus fort de la prescription d’au moins un médicament inapproprié (tableau 6). Les patients au stade 5 avaient 10 fois plus de risque (OR [95% IC] : 10,42 [6,17-17,60]) d’avoir au moins une prescription inappropriée comparé aux stades précoces 2 et 3A. Le nombre de médicaments était également un facteur de risque important. En effet, le fait de prendre 11 médicaments ou plus multipliait par 6 (OR [95% IC] : 5,91 [4,23 – 8,24]) le risque d’avoir au moins un médicament inapproprié par rapport à un patient qui prenait moins de 5 médicaments. Le risque augmente progressivement avec le nombre de médicaments. Le fait d’être diabétique et le fait d’être un homme augmentait de près de 30% le risque d’avoir au moins une prescription inappropriée. Ni la fréquence des visites médicales, ni l’observance n’avaient d’influence significative sur le risque d’avoir au moins une prescription inappropriée. L’âge et le fait d’avoir une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires semblaient être protecteurs vis-à-vis du risque d’avoir au moins une prescription inappropriée à la fonction rénale. Lorsqu’on s’intéressait aux déterminants des prescriptions de médicaments contre-indiqués et aux déterminants des prescriptions de médicaments surdosés par rapport à la fonction rénale, le stade de la maladie

et le nombre de médicaments apparaissaient également comme les prédicteurs les plus forts (tableaux supplémentaires 5 et 6).

Tableau 6 : Déterminants de l'exposition au risque d'avoir au moins une prescription inappropriée à la fonction rénale.

(OR : Odds-Ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95%)

Facteurs de risque	N	OR [95% IC]*	p-value
<u>Facteurs sociodémographiques</u>			
Sexe			
Femme (référence)	1049	1	
Homme	1984	1,30 [1,08 - 1,55]	0,005
Age			
<65 ans (référence)	1059	1	
65-74 ans	1058	0,85 [0,69 - 1,05]	0,137
≥75 ans	916	0,69 [0,55 - 0,87]	0,002
Niveau d'étude			
< baccalauréat (référence)	1923	1	
≥ baccalauréat	1110	1,14 [0,95 - 1,37]	0,155
<u>Indicateurs cliniques</u>			
IMC			
<25 (référence)	826	1	
[25-30[1086	1,26 [1,01 - 1,57]	0,037
≥30	1056	1,57 [1,24 - 1,99]	0,0002
Stade de la MRC			
Stades 2 et 3A (référence)	535	1	
Stade 3B	1135	1,53 [1,20 - 1,95]	0,001
Stade 4	1240	6,98 [5,43 - 8,98]	<0,0001
Stade 5	123	10,42 [6,17 - 17,60]	<0,0001
<u>Comorbidités et antécédents</u>			
Hypertension			
Non (référence)	280	1	
Oui	2746	1,32 [0,97 - 1,79]	0,081
Dyslipidémie			
Non (référence)	733	1	
Oui	2223	1,22 [0,98 - 1,51]	0,078
Diabète			
Non (référence)	1725	1	
Oui	1301	1,29 [1,03 - 1,62]	0,028
Score de comorbidités cardiovasculaires			
0 (référence)	1582	1	
1 à 3 comorbidités	1235	0,86 [0,70 - 1,04]	0,123
4 à 6 comorbidités	131	0,65 [0,42 - 1,01]	0,057

Visites chez le médecin généraliste			
<= 2 visites (référence)	393	1	
3 ou 4 visites	740	1,10 [0,83 - 1,47]	0,508
+ de 4 visites	1473	1,08 [0,84 - 1,40]	0,534
Visites chez le néphrologue			
<= 2 visites (référence)	1712	1	
3 ou 4 visites	624	1,10 [0,89 - 1,36]	0,392
+ de 4 visites	276	0,81 [0,6 - 1,10]	0,179
Visites chez l'endocrinologue			
0 visite (référence)	1651	1	
1 ou 2 visites	492	0,78 [0,59 - 1,03]	0,080
3 ou 4 visites	148	0,85 [0,56 - 1,30]	0,464
+ de 4 visites	74	0,67 [0,38 - 1,19]	0,170
Visites chez le cardiologue			
0 visite (référence)	798	1	
1 ou 2 visites	1432	0,88 [0,71 - 1,09]	0,247
3 ou 4 visites	190	0,92 [0,61 - 1,39]	0,700
+ de 4 visites	88	0,78 [0,47 - 1,30]	0,346

Facteurs en rapport avec les médicaments

Nombre de médicaments			
<5 médicaments (référence)	601	1	
5 ou 6	521	2,05 [1,54 - 2,73]	<0,0001
7 ou 8	624	3,20 [2,39 - 4,29]	<0,0001
9 ou 10	542	3,27 [2,38 - 4,48]	<0,0001
>=11	745	5,91 [4,23 - 8,24]	<0,0001
Score de Girerd			
Bonne observance (référence)	1129	1	
Mauvaise observance	1873	1,11 [0,93 - 1,32]	0,237

* ajustés sur toutes les covariables

3.5. Concordance entre les différentes équations d'estimation de la fonction rénale

92 patients ont été exclus de cette analyse du fait de données manquantes dans les tailles et les poids, empêchant l'estimation de la fonction rénale avec les formules de CG et CKD-EPI désindexée. Le nombre de patients s'élève donc pour cette analyse à 2941.

La proportion de patients avec au moins un médicament contre-indiqué et au moins un médicament surdosé étaient significativement différentes selon la méthode d'estimation de la fonction rénale ($p < 0,0001$). La formule CKD-EPI produisait la plus grande proportion de prescriptions inappropriées si on la comparait avec la formule CG ou CKD-EPI désindexée (figure 5 et figure supplémentaire 1).

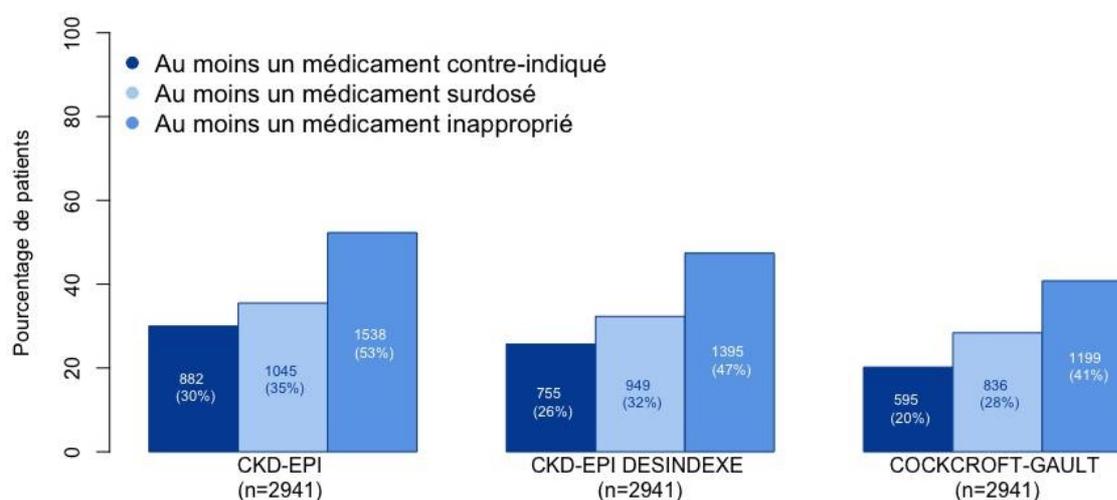


Figure 5 : Pourcentage de patients avec au moins une contre-indication, au moins un médicament surdosé, au moins un médicament inapproprié selon le stade de la MRC et en fonction de la formule utilisée pour évaluer la fonction rénale.

Parmi 1285 prescriptions considérées comme contre-indiquées lorsque la formule CKD-EPI est utilisée, 557 prescriptions sont considérées comme appropriées avec la formule CG. Le coefficient de concordance Kappa entre ces deux équations est de 0,69 (tableau 7 – A). La concordance entre les formules CG et CKD-EPI désindexée était meilleure ($\kappa_{CG \text{ vs. CKD-EPI désindexée}} = 0,81$).

Lorsque l'on examinait les 1275 prescriptions considérées comme surdosées avec la formule CKD-EPI, 337 d'entre elles étaient considérées comme appropriées avec la formule CG. Le coefficient Kappa était de 0,82 entre ces deux équations dans l'évaluation des prescriptions surdosées (tableau 7 – B). La concordance entre les formules CG et CKD-EPI désindexée était encore une fois la meilleure avec un coefficient Kappa de 0,90.

Tableau 7 : Concordance entre les formules CKD-EPI ou CKD-EPI désindexée et la formule CG dans l'évaluation des prescriptions.

A – Concordance dans l'évaluation des prescriptions contre-indiquées. B – Concordance dans l'évaluation des prescriptions surdosées.

A. Concordance dans l'évaluation des prescriptions contre-indiquées

		CKD-EPI		CKD-EPI désindexée	
		Non CI	CI	Non CI	CI
Cockcroft-Gault	Non CI	22396	557	22646	307
	CI	61	728	33	756
Coefficient Kappa		$\kappa_{CG \text{ vs. CKD-EPI}} = 0,69$		$\kappa_{CG \text{ vs. CKD-EPI désindexée}} = 0,81$	

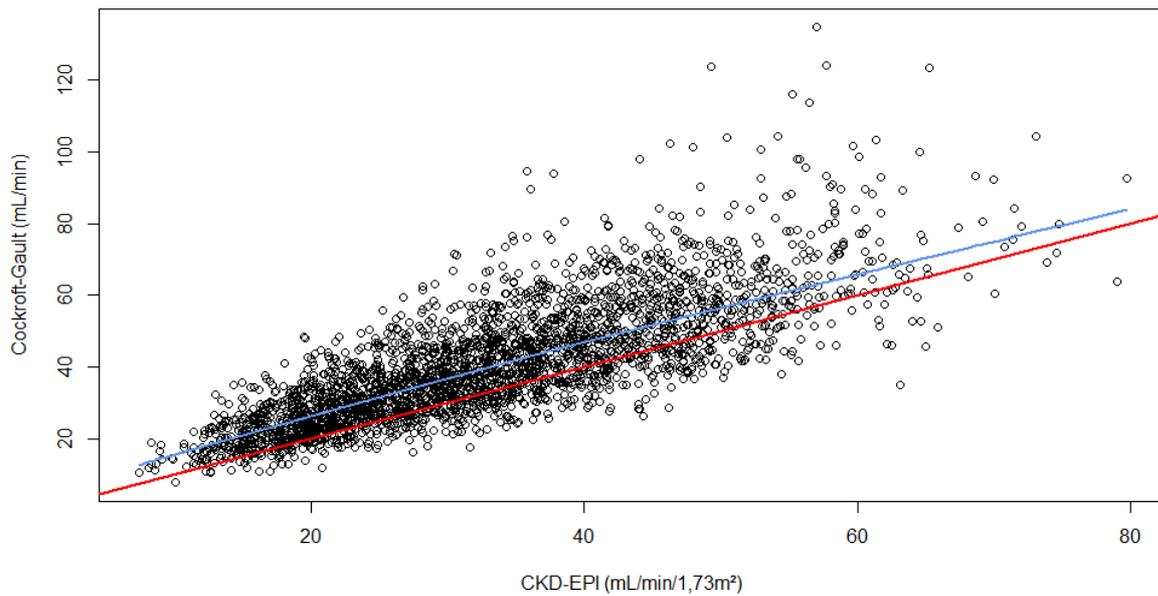
B. Concordance dans l'évaluation des prescriptions surdosées

		CKD-EPI		CKD-EPI désindexée	
		Non surdosé	Surdosé	Non surdosé	Surdosé
Cockcroft-Gault	Non surdosé	21785	337	21507	178
	Surdosé	47	938	31	952
Coefficient Kappa		$\kappa_{CG \text{ vs. CKD-EPI}} = 0,82$		$\kappa_{CG \text{ vs. CKD-EPI désindexée}} = 0,90$	

La corrélation entre les équations CKD-EPI et CG est de 0,8 (figure 6 – A).

Grâce à la méthode de Bland et Altman, la moyenne des différences entre les estimations des deux équations nous indique si une de nos deux équations tend à produire des valeurs systématiquement plus basses ou plus élevées que l'autre. Ici, il semble que l'équation CKD-EPI tende à produire des valeurs plus petites que l'équation Cockcroft-Gault, puisque la moyenne des différences, autrement dit le biais, est de -7,6 (figure 6 – B). Les fonctions rénales estimées par l'équation Cockcroft-Gault ont donc en moyenne 7,6 unités de plus par rapport à celles estimées par l'équation CKD-EPI. On s'attend à ce que la plupart de nos points se situent dans l'intervalle donné par les limites d'agrément, soit $-7,6 \pm 20$ [12,4; 27,6]. Cette méthode permet de montrer que malgré une bonne corrélation et une bonne concordance, il existe une différence systématique entre les estimations de fonctions rénales issues des deux équations de 7,6 points.

A – Corrélation entre les équations CKD-EPI et Cockcroft-Gault ($r=0,8$; $p\text{-value} < 2.2e-16$)



B – Graphique de Bland et Altman pour comparer les estimations de fonction rénale entre les formules CKD-EPI vs. Cockcroft-Gault

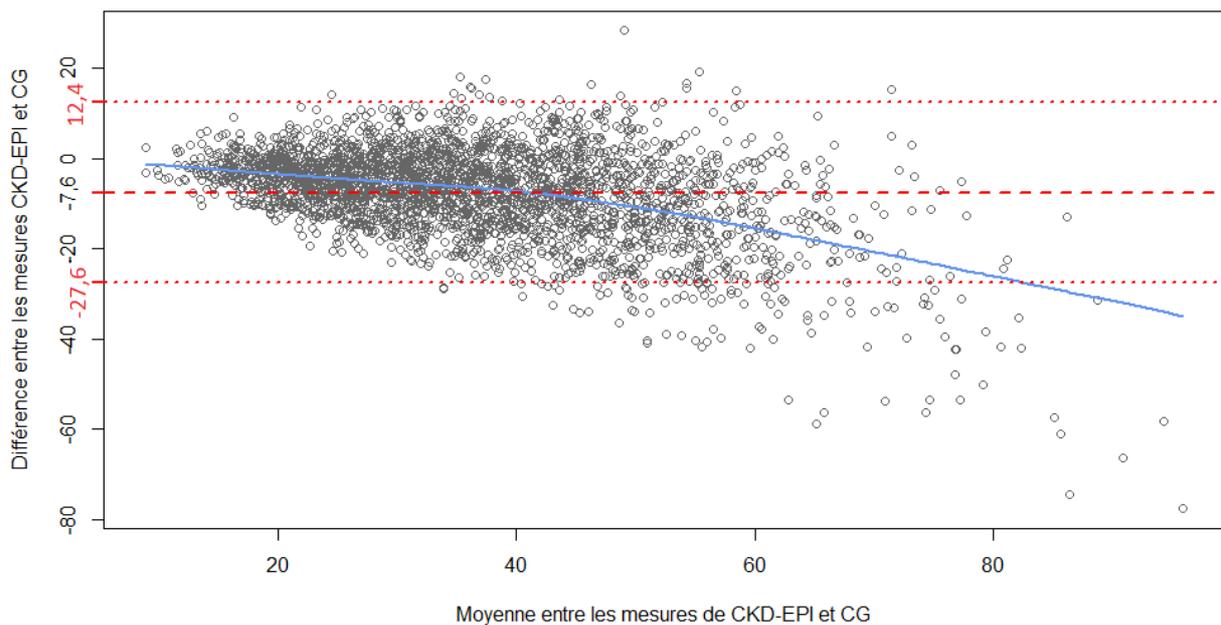


Figure 6 : Comparaison de l'estimation des fonctions rénales selon l'équation utilisée (CKD-EPI, Cockcroft-Gault).

A – Corrélation entre les équations CKD-EPI et Cockcroft-Gault. B – Graphique de Bland et Altman pour comparer les estimations des fonctions rénales entre les équations CKD-EPI et Cockcroft-Gault.

4. Discussion

4.1. Proportions de prescriptions inappropriées obtenues

Cette étude est la première réalisée chez plus de 3000 patients atteints de MRC et suivis par des néphrologues en France. Elle a montré qu'une large proportion de patients atteints de MRC avait au moins un médicament prescrit inapproprié à leur fonction rénale. Les classes de médicaments les plus concernées étaient les classes du système cardiovasculaire, des suppléments minéraux et des antidiabétiques. Cela n'apparaît pas comme différent des résultats publiés dans les études précédentes s'intéressant aux médicaments inappropriés à la fonction rénale portant majoritairement sur des patients âgés. En effet, une étude menée en France chez des patients âgés dont 36,9% étaient atteints de MRC ⁴³, a montré que 53,4% des patients avec un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73m² avaient au moins une prescription inappropriée et que la classe de médicaments la moins bien prescrite était celle concernant le système cardiovasculaire. Une autre étude menée aux Etats-Unis chez des patients âgés et insuffisants rénaux a montré une proportion moins élevée de prescriptions inappropriées puisque 13% des patients avec une Cl_{Cr} comprise entre 30 et 49 mL/min et 32% des patients avec une Cl_{Cr} comprise entre 15 et 30 mL/min avaient au moins un médicament prescrit de manière inappropriée par rapport à leur fonction rénale ⁴¹. Dans cette même étude, la ranitidine, la metformine et l'allopurinol apparaissaient comme étant les médicaments dont les posologies étaient les moins bien adaptées chez les patients avec un DFGe compris entre 30 et 49 mL/min. En France, la ranitidine, médicament utilisé dans le cadre de l'acidité gastrique, est peu utilisée (seuls 11 patients étaient traités par la ranitidine dans la présente étude). Dans une étude réalisée en milieu hospitalier en Ethiopie ⁵², 51% des prescriptions qui nécessitaient un ajustement posologique ont été délivrées avec un dosage inadapté à la fonction rénale du patient. L'allopurinol faisait également partie des substances les moins bien adaptées à la fonction rénale. De manière générale les antidiabétiques, les médicaments du système cardiovasculaire et les antibiotiques sont les classes de médicaments prescrites avec le plus d'écart aux recommandations aussi bien dans les structures hospitalières que dans les établissements de santé (en ville) ⁵³.

Dans le présent travail, les prescriptions de metformine, d'antihypertenseurs et plus particulièrement les prescriptions d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine tels que le

ramipril et le périndopril, et les prescriptions d'allopurinol faisaient partie des prescriptions les moins bien adaptées à la fonction rénale des patients de l'étude.

L'utilisation de la metformine chez les patients atteints de MRC est assez controversée. D'une part, certains trouvent que la metformine devrait être prescrite plus largement pour son bénéfice notamment cardiovasculaire ⁵⁴⁻⁵⁶, et d'un autre côté, la metformine est éliminée par le rein et s'accumule lorsque le DFG diminue, et devrait donc être prescrite avec précaution chez les patients atteints de MRC à cause des risques d'acidose lactique ^{57,58}. Les recommandations internationales ³ concernant la metformine suggèrent de continuer la metformine chez les patients avec un DFGe supérieur à 30 mL/min/1,73m², en portant une attention particulière aux patients ayant un DFG compris entre 30 et 44 mL/min/1,73m², et d'arrêter de prescrire la metformine chez les patients avec un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73m². Plusieurs études vont dans le sens du maintien de la metformine au stade 3 et à l'arrêt aux stades 4-5 de la MRC comme le préconise les recommandations ^{59,60}. Mais certains auteurs ont suggéré que ce médicament pourrait être continué jusqu'au stade 5 ⁶¹. Cependant, une récente étude a montré une augmentation de 35% de la mortalité chez des diabétiques au stade 5 de la MRC prenant de la metformine comparés à ceux qui n'en prenaient pas ⁵⁷. Dans la présente étude, l'antidiabétique le plus prescrit était la metformine, prescrite à 26% des patients prenant au moins un antidiabétique oral. La part de prescriptions inappropriées de metformine parmi ces patients était de 51%, proportion équivalente à celle retrouvée dans une récente étude portant sur l'utilisation des antidiabétiques oraux chez des patients atteints de diabète de type 2 ⁶².

L'hypertension est la comorbidité la plus fréquente chez les patients atteints de MRC⁶³, et sa prise en charge représente la principale intervention pour la protection rénale et cardiovasculaire. Les recommandations internationales préconisent l'utilisation de traitements inhibant le système rénine-angiotensine en première intention du fait de leur efficacité et de leur potentiel néphroprotecteur ^{3,4}. Or beaucoup des substances appartenant à cette famille sont excrétées par le rein et nécessitent une adaptation de dosage lorsque le DFG diminue. Deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ramipril et périndopril) font partie des trois médicaments les moins bien adaptés en termes de posologie dans la présente étude. En effet, la prescription de ramipril était inappropriée pour un tiers des patients ayant une prescription de ce médicament et cette proportion s'élevait à plus de 80% pour les patients ayant une prescription de périndopril. La prise en compte des recommandations posologiques peut être difficile pour le praticien, en effet les patients atteints de MRC développent souvent une

hypertension artérielle dite résistante qui pousse le praticien à majorer les posologies des traitements antihypertenseurs. Il est important d'individualiser les traitements antihypertenseurs en se basant entre autres sur l'existence de comorbidités, l'âge, le sexe et la progression de la maladie rénale mais également en connaissant la voie d'élimination des différents médicaments et leurs potentiels risques d'accumulation dans la MRC.

L'hyperuricémie est communément rencontrée chez les patients atteints de MRC et est définie par une concentration sanguine en acide urique supérieure à 7,0 mg/dl (par une méthode enzymatique en laboratoire). L'hyperuricémie contribuerait potentiellement à la progression de la MRC sans pour autant qu'on ait la preuve que le traitement de la goutte ait comme effet de ralentir cette progression ^{3,64,65}. Néanmoins, une étude a montré que l'allopurinol réduisait les risques cardiovasculaires et les risques d'hospitalisation chez les sujets atteints de MRC et d'hyperuricémie ⁶⁶. Cette molécule hypo-uricémiante a donc plusieurs intérêts. Cependant, d'après la présente étude, il semble qu'elle soit utilisée à posologie excessive chez les patients urémiques puisque la moitié des patients recevant cette molécule se voit prescrire une dose supérieure à la dose recommandée par rapport à leur fonction rénale. Or la prescription d'allopurinol chez les patients insuffisants rénaux nécessite une attention particulière de la part des professionnels de santé du fait du risque accru de survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables rencontrés peuvent être des troubles hépatiques, des réactions d'hypersensibilité, des éruptions cutanées ou encore différents syndromes très graves tels que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell ⁶⁷.

4.2. Comparaison des équations permettant d'estimer la fonction rénale

La distribution des prescriptions en dehors des recommandations dans notre étude était impactée de manière significative selon l'équation utilisée pour estimer la fonction rénale. La formule CKD-EPI donnait le plus mauvais résultat en termes d'adéquation aux recommandations. Beaucoup de sujets avaient un DFGe plus bas et donc un stade plus grave de la MRC avec CKD-EPI qu'avec CG puisque CKD-EPI permet de corriger la surestimation du DFG causée par l'équation CG. Ceci explique donc le nombre plus élevé de prescriptions inappropriées avec l'équation CKD-EPI dans notre étude, puisque la majorité des médicaments à adapter ou contre-indiqués le sont à partir des stades avancés de la MRC. Le fait de désindexer la formule CKD-EPI de la surface corporelle a amélioré l'adéquation aux

recommandations, mais la formule CG a conduit aux résultats montrant la meilleure adéquation aux recommandations. Ces différences entre les résultats issus de chaque équation peuvent être perturbantes pour les prescripteurs qui ne savent plus quelle formule d'estimation de la fonction rénale choisir pour adapter les posologies de médicaments. De plus, KDIGO³ recommande en 2013 d'ajuster les posologies des médicaments en fonction du DFGe des patients sans pour autant préciser quelle équation utiliser (le chapitre précédent cette recommandation porte cependant sur la formule CKD-EPI). La formule CKD-EPI est aujourd'hui recommandée pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de MRC mais la formule CG reste la référence quand il s'agit d'ajuster les posologies de médicaments puisque toutes les recommandations des RCP des médicaments sont réalisées à partir de DFG estimé par la formule CG⁴. L'utilisation des deux formules en parallèle peut engendrer des erreurs de la part des prescripteurs particulièrement lorsque les DFG estimés par les formules en question divergent autant, notamment chez des patients au profil particulier tel que les patients obèses ou âgés⁴⁸. La prescription des médicaments appropriée à la fonction rénale nécessite le recours à des recommandations claires et sans équivoque. La formule CKD-EPI désindexée semble être une alternative intéressante^{68,62}. Cependant, le réel problème reste que si lors du développement du médicament, la formule CG a été utilisée, c'est cette même formule qui doit être utilisée pour réaliser l'ajustement de posologie comme noté dans le RCP du dabigatran par exemple. On s'aperçoit d'ailleurs dans la présente étude, que l'utilisation de la formule CG permettrait à certains patients de bénéficier de traitements qui leur sont contre-indiqués lorsqu'on utilise la formule CKD-EPI. Depuis longtemps, la formule CG est considérée comme l'équation standard dans les études de développement des médicaments. Or les résultats de ces études et leur mise en pratique peuvent être remis en question. En effet, pour la plupart des médicaments, les études chez les patients atteints de MRC sont mal décrites (les méthodes de dosage de créatinine, le nombre de patients, la sévérité de l'atteinte rénale, les poids des patients, les âges ne sont pas disponibles dans les RCP). L'inclusion de personnes âgées ou atteintes de MRC est limitée⁶⁹. Parfois, la molécule n'a pas été étudiée chez des patients atteints de MRC. De ce fait, il est légitime de se questionner sur les recommandations fournies dans les RCP. Malgré tout, utiliser une formule différente de celle utilisée durant les essais cliniques n'aide pas à améliorer la situation.

4.3. Déterminants des prescriptions inappropriées

Dans la présente étude, le stade de la maladie rénale, le nombre de médicaments, le fait d'être diabétique et le fait d'être un homme ainsi que l'âge étaient des facteurs positivement associés avec le risque de se voir prescrire au moins un médicament inapproprié, contrairement à la fréquence de visites médicales ou à l'observance. Le nombre de médicaments, le stade de la maladie et la présence de diabète étaient significativement associés au fait d'avoir au moins un médicament prescrit de manière inappropriée dans plusieurs études^{52,70,41,71,43,72}. Le paramètre qui ressort positivement associé avec le caractère inapproprié des prescriptions dans la quasi-totalité des études est le nombre de médicaments prescrits. Ceci met en avant l'importance de la réévaluation des prescriptions pour essayer de limiter le plus possible la polymédication des patients. A l'inverse de l'étude de Chang et al. portant sur 83 850 sujets âgés en moyenne de 80 ans avec une Cl_{Cr} comprise entre 15 et 49mL/min⁴¹, nous ne retrouvons pas dans la présente étude un effet protecteur des visites chez le néphrologue, cependant dans notre cohorte, nous pouvons constater que les patients sont suivis le plus souvent et très régulièrement par des médecins généralistes et ne se rendent dans la majorité des cas qu'à une ou deux visites annuelles chez le néphrologue, qui est sensibilisé aux adaptations posologiques chez les patients atteints de MRC. Cela souligne l'importance de la sensibilisation des professionnels de santé non-néphrologues (médecins et pharmaciens) aux adaptations des prescriptions chez les patients avec une MRC.

L'âge apparaissait comme étant protecteur dans la présente étude contrairement à ce qui a été montré dans plusieurs études menées chez des insuffisants rénaux ou personnes âgées^{70,41,71,43,72}. On peut supposer que plus les patients sont âgés, plus le prescripteur fait attention à ce qu'il prescrit et qu'il adapte mieux les posologies pour cette population qui nécessite une attention particulière. Cette vigilance est sans doute accrue par la connaissance du statut d'insuffisant rénal des patients, expliquant nos résultats.

Un nombre important de prescriptions inappropriées a donc été recensé dans la présente étude. Cependant, il est important de préciser que parmi ces prescriptions qualifiées d'inappropriées, certains médicaments prescrits sont réellement inadéquates et peuvent entraîner de graves effets indésirables comme la colchicine, médicament à marge thérapeutique étroite. A l'opposé, certains autres médicaments prescrits, pour lesquels des restrictions de prescriptions existent, ont un statut plus complexe puisqu'il n'existe pas

d'alternative comme pour le potassium. Or lorsqu'un patient se trouve en situation d'hypokaliémie par exemple, la fonction rénale entre en jeu mais la supplémentation en potassium est indispensable, quelque soit le stade de la MRC. Il est donc parfois indispensable de prendre un médicament, même si le DFG du patient contre-indique le médicament en question. De plus, les recommandations, et notamment celles concernant les contre-indications, sont dans certains cas le fait d'un manque de connaissance et d'évaluation des médicaments dans la population atteinte de MRC.

4.4. Forces et limites de l'étude

Le nombre élevé de patients inclus dans l'étude et la collecte prospective des médicaments prescrits mais surtout les posologies prescrites représentent les avantages majeurs de cette étude. En effet, contrairement aux précédentes études publiées au sujet des prescriptions inappropriées portant essentiellement sur des sujets âgés, les patients inclus dans la présente étude ont un diagnostic de MRC et sont suivis par des néphrologues. De plus, la plupart des études sont réalisées sur des bases de données de remboursement n'ayant pas nécessairement la posologie des médicaments, étudiant alors les prescriptions potentiellement inappropriées. Cette étude a cependant quelques limites. Premièrement, il est probable malgré une bonne exhaustivité, que certaines prescriptions n'aient pas été enregistrées notamment les prescriptions de très courtes ou courtes durées telles que les prescriptions de produits de contraste, ou encore des prescriptions d'antibiotiques qui sont potentiellement des médicaments néphrotoxiques. Deuxièmement, les médicaments sont prescrits par les médecins suivant une indication précise. Cette indication n'est pas connue dans cette étude. Or les posologies maximales peuvent différer selon l'indication pour laquelle est donné le médicament. Enfin, seuls les médicaments prescrits ont été étudiés dans cette étude, or de nombreux médicaments vendus en libre service peuvent également avoir un impact sur la progression de la MRC et augmenter les effets indésirables, comme les AINS entre autres.

CONCLUSION

L'étude CKD-REIN constitue une opportunité importante d'analyser les prescriptions médicamenteuses dans une large population représentative de la population française suivie en néphrologie. Nous avons démontré que parmi les 3011 patients recevant au moins un traitement, 52% présentaient une prescription qualifiée d'inappropriée, c'est-à-dire soit contre-indiquée, soit surdosée en fonction des recommandations des RCP des médicaments. Cette large proportion met en avant la difficulté de prescrire des médicaments dans cette population souvent exclue des essais thérapeutiques et ayant de nombreuses comorbidités. Il reste important d'analyser si ces prescriptions inappropriées sont associées à des événements de santé délétères en terme d'évènements iatrogènes, d'hospitalisations ou de mortalité.

ANNEXES

Tableau supplémentaire 1 : Recommandations de prescription pour les médicaments prescrits à l'inclusion.

Principe actif	Clairance à la créatinine, mL/min	Recommandation de la dose maximale, mg
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME		
Associations de sels (ex : Maalox®)	<30	CI
Antiacides (ex : Carbosymag®, Gelox®)	<30	CI
Ranitidine	<50	150
Métoclopramide	<15	7.5
Dompéridone	<30	20
Mésalazine	<30	CI
Metformine	45-60	2000
	30-45	1000
	<30	CI
Glibenclamide	<30	CI
Glipizide	<30	CI
Gliclazide	<30	CI
Glimépiride	<30	CI
Acarbose	<25	CI
Miglitol	<25	CI
Sitagliptine	30-50	50
	<30	25
Vildagliptine	<50	50
Saxagliptine	60	2.5
	<15	NR
Exenatide	<30	NR
Liraglutide	<30	NR
Potassium chlorure	<60	CI
Potassium citrate	<60	CI
Potassium bicarbonate	<60	CI
Magnésium aspartate	<30	CI
Magnésium lactate	<30	CI
Magnésium pidolate	<30	CI
Magnésium oxyde	<30	CI
Autres éléments minéraux (Ex : Phosphoneuros®)	<60	CI
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES		
Warfarine	<20	NR
Acénocoumarol	<20	NR
Enoxaparine	<30	CI
Nadroparine	<30	CI
Tinzaparine	<30	CI
Fluindione	<20	NR
Dabigatran étexilate	30-50	220
	<30	CI
Rivaroxaban	15-50	15
	<15	NR
Apixaban	15-30	5
	<15	NR
Fondaparinux	<30	CI
Solution d'électrolytes pour perfusion (Ex : Ionoven®)	<30	CI
Magnésium sulfate	<30	CI

SYSTEME CARDIOVASCULAIRE		
Digoxine	<30	0.0625
Disopyramide	31-60	250
	<30	200
Flécainide	<20	100
Cibenzoline	20-40	3MG/KG/J
	10-20	2.5MG/KG/J
Midodrine	<30	CI
Trimétazidine	30-60	40
	<30	CI
Ibuprofène	<60	CI
Méthyl dopa	<60	3000
Clonidine	<60	0.60
Moxonidine	30-60	0.4
	15-30	0.3
Rilménidine	<15	CI
Hydrochlorothiazide	<30	CI
Indapamide	<30	CI
Ciclétanine	30-60	100
	<30	CI
Pirétanide	<20	CI
Spironolactone	<30	CI
Eplérénone	<30	CI
Sotalol	30-60	160
	10-30	80
	<10	CI
Nadolol	30-50	80
	<30	40
Tertatolol	10	CI
Aténolol	15-35	50
	<15	25
Acébutolol	25-50	400
	<25	200
Bétaxolol	<20	20
Bisoprolol	<60	10
Céliprolol	<15	NR
Manidipine	<10	CI
Lercanidipine	<10	CI
Diltiazem	<60	180
Captopril	21-40	100
	11-20	75
	<10	37.5
Enalapril	<60	40
Lisinopril	<80	40
Périndopril	30-60	2.5
	<30	1.25
Ramipril	<60	5
Quinapril	<60	40
Bénazépril	<30	5
Trandolapril	11-30	1
	<10	0.5
Zofénopril	<45	15
Olmesartan médoxomil	20-60	20
	<20	NR
Aliskiren	<30	NR
Rosuvastatine	30-60	35

	<30	CI
Bézafibrate	<60	CI
Gemfibrozil	<30	CI
Fénofibrate	<30	CI
Ciprofibrate	<60	CI
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES		
Terbinafine	<30	CI
SYSTEME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES		
Danazol	<30	CI
Raloxifène	<30	CI
Solifénacine	<30	5
Trospium	10-30	20
Yohimbine	<30	CI
Tadalafil	<30	10
Vardénafil	<15	CI
Alfuzosine	<30	CI
Silodosin	<30	NR
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES		
Desmopressine	<50	CI
ANTI-INFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE		
Amoxicilline	10-30	1000
	<10	500
Cloxacilline	30	2000
Céphalexine	30-60	1000
	6-30	500
	<5	250
Céfotiam	<20	CI
Céfixime	<20	200
Cefpodoxime	<40	200
Clarithromycine	<30	500
Télithromycine	<30	NR
Ofloxacine	20-60	200
	<20	100
Ciprofloxacine	30-60	1000
	<30	500
Lévofloxacine	50-60	1000
	20-50	500
	10-20	250
	<10	125
Nitrofurantoïne	<45	CI
Fluconazole	<50	200
Rifampicine	<30	600
Rifabutine	<60	CI
Isoniazide	<30	300
Ethambutol	70-100	15MG/KG/J
	<70	10MG/KG/J
Acyclovir	>50	800
	25-50	600
	10-25	400
	<10	200
Ribavirine	30-50	400
	<30	200
Valaciclovir	>=50	3000

	30-49	200
	10-29	1000
	<10	500
Valganciclovir	>=60	900
	40-59	450
	25-39	450/2J
	10-24	900/SEM
	<10	NR
Lamivudine	30-50	50
	15-30	25
	6-15	15
	<5	10
Abacavir	<15	NR
Tenofovir disoproxil	50-80	245/J
	30-50	857.5/SEM
	20-30	490/SEM
	10-20	245/SEM
Emtricitabine	>=30	200
	15-30	200/72H
	<15	200/96H
Entecavir	>=50	1
	30-50	0.5
	10-30	0.3
	<10	0.1
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS		
Méthotrexate	<30	CI
Carboplatine	<20	CI
Hydroxycarbamide	<60	30MG/KG/J
Peg interferon alfa-2b	<30	CI
Acide Mycophénolic	<25	2000
Léflunomide	<60	CI
Anakinra	<30	CI
Azathioprine	<80	150
Lénalidomide	30-60	10
	<30	7.5
MUSCLE ET SQUELETTE		
Diclofénac	<30	CI
Piroxicam	<30	CI
Méloxiam	<30	CI
Ibuprofène	<30	CI
Naproxène	<30	CI
Kétoprofène	30-60	200
	<30	CI
Flurbiprofène	<30	CI
Acide Tiaprofénique	<30	CI
Diacéérine	<30	50
Kétoprofène (topique)	<60	NR
Ibuprofène (topique)	<30	CI
Baclofène	<60	80
Allopurinol	80-100	300
	40-80	200
	20-40	100
	<20	50
Probénécide	<60	CI
Colchicine	30-60	2

	<30	CI
Acide Alendronique	<35	NR
Acide Risédronique	<30	CI
Acide Zolédronique	<35	CI
Ranélate de Strontium	<30	NR
SYSTEME NERVEUX		
Dihydrocodéine	30-60	120
	<30	CI
Tramadol	10-60	400
	<10	NR
Tramadol (Formulations à libération modifiée)	30-60	200
	<30	NR
Acide Acétylsalicylique	<30	CI
Paracétamol	<30	3000
Naratriptan	30-80	2.5
	<30	CI
Zolmitriptan	<15	CI
Rizatriptan	30-80	10
	30	CI
Elétriptan	<30	CI
Phénobarbital	<60	3MG/KG/J
Primidone	<60	1500
Clonazépam	<60	0.05MG/KG/J
Acide Valproïque	<60	30MG/KG/J
Topiramate	<70	250
Gabapentine	50-80	1800
	30-49	900
	15-29	600
	<15	300
Lévétiracetam	50-80	2000
	30-49	1500
	<30	1000
Prégabaline	60-80	600
	30-60	300
	<15	75
Ropinirole	<30	CI
Pramipexole	20-50	1.57
	<20	1.1
Clozapine	<30	CI
Amisulpride	30-60	600
	10-30	400
Rispéridone	<60	3
Diazépam	<60	20
Oxazépam	<60	75
Clorazépate potassium	<60	45
Lorazépam	<60	3.75
Bromazépam	<60	18
Clobazam	<60	30
Prazépam	<60	15
Alprazolam	<60	0.5
Nordazépam	<60	7.5
Clotiazépam	<60	15
Hydroxyzine	<60	150
Buspirone	<30	CI
Etifoxine	<30	CI
Lormétazépam	<60	1

Loprazolam	<60	0.5
Imipramine	<60	150
Clomipramine	<60	250
Trimipramine	<60	150
Amitriptyline	<60	150
Citalopram	<20	CI
Paroxétine	<60	20
Tianeptine	<60	25
Venlafaxine	<30	187.5
Milnacipran	60-80	100
	30-60	50
	10-30	25
Duloxétine	<30	CI
Piracétam	<60	2400
Galantamine	<9	CI
Mémantine	30-49	20
	6-29	10
SYSTEME RESPIRATOIRE		
Bambutérol	<60	10
Doxylamine	<60	30
Cétirizine	50-80	10
	30-49	5
	10-30	5 /2J
	<10	CI
Lévocétirizine	50-79	5
	30-49	5/2J
	10-30	5/3J
	<10	CI
Rupatadine	<60	NR
ORGANES SENSORIELS		
Dorzolamide	<30	CI
Brinzolamide	<30	CI
DIVERS		
Magnésium (Magne B6®, Mag2®, Sympathyl®)	<30	CI
Hydroxychloroquine	<60	400

CI : Contre-indiqué

NR : Non recommandé

Tableau supplémentaire 2 : Description des données manquantes

Variable	Nombre de données manquantes	% de données manquantes
Facteurs sociodémographiques		
Sexe	0	0%
Age	0	0%
Niveau d'étude	0	0%
Indicateurs cliniques		
IMC	65	2%
DFG	0	0%
Comorbidités et antécédents		
Hypertension	7	0%
Dyslipidémie	77	3%
Diabète	7	0%
Score de comorbidités cardiovasculaires	85	3%
Visites chez le médecin généraliste	427	14%
Visites chez le néphrologue	421	14%
Visites chez l'endocrinologue	668	22%
Visites chez le cardiologue	525	17%
Facteurs en rapport avec les médicaments		
Nombre de médicaments	0	0%
Score de Girerd	31	1%

Tableau supplémentaire 3 : Détails des médicaments prescrits à l'inclusion en fonction des stades de la MRC et des classes thérapeutiques.

	STADE				p-value
	TOTAL n = 3011 N (%)	STADES 2 & 3A n = 526 N (%)	STADE 3B n = 1126 N (%)	STADES 4 & 5 n = 1359 N (%)	
MEDICAMENTS CKD-MBD					
<i>Chélateurs du phosphate</i>	111 (3,7%)	2 (0,4%)	13 (1,2%)	96 (7,1%)	<0,0001
Chélateurs non calciques	65 (2,2%)	0 (0%)	6 (0,5%)	59 (4,3%)	<0,0001
Chélateurs à base de calcium	47 (1,6%)	2 (0,4%)	7 (0,6%)	38 (2,8%)	<0,0001
<i>Carbonate de calcium</i>	318 (10,6%)	39 (7,4%)	81 (7,2%)	198 (14,6%)	<0,0001
<i>Vitamine D</i>					
Vitamine D nutritionnelle uniquement	1422 (47,2%)	206 (39,2%)	483 (42,9%)	733 (53,9%)	<0,0001
Vitamine D active uniquement	78 (2,6%)	6 (1,1%)	12 (1,1%)	60 (4,4%)	<0,0001
<i>Calcimimétiques</i>	10 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (0,7%)	0,0016*
PREPARATIONS ANTIANEMIQUES					
<i>Fer</i>	305 (10,1%)	23 (4,4%)	99 (8,8%)	183 (13,5%)	<0,0001
<i>Agents stimulant l'érythropoïétine</i>	231 (7,7%)	12 (2,3%)	45 (4,0%)	174 (12,8%)	<0,0001
RESINES CHELATRICES DE POTASSIUM	387 (12,9%)	27 (5,1%)	111 (9,9%)	249 (18,3%)	<0,0001
PREPARATIONS ANTIGOUTTE					
<i>Inhibiteurs de la xanthine oxidase</i>	999 (33,2%)	124 (23,6%)	339 (30,1%)	536 (39,4%)	<0,0001
Allopurinol	794 (26,4%)	100 (19,0%)	262 (23,3%)	432 (31,8%)	<0,0001
Fébuxostat	207 (6,9%)	24 (4,6%)	77 (6,8%)	106 (7,8%)	0,0448
<i>Colchicine</i>	70 (2,3%)	10 (1,9%)	34 (3,0%)	26 (1,9%)	0,1478
ANTIHYPERTENSEURS					
<i>Bétabloquants</i>	1254 (41,6%)	191 (36,3%)	440 (39,1%)	623 (45,8%)	<0,0001
<i>Inhibiteurs calciques</i>	1445 (48,0%)	216 (41,1%)	509 (45,2%)	720 (53,0%)	<0,0001
<i>Diurétiques</i>	1605 (53,3%)	210 (39,9%)	569 (50,5%)	826 (60,8%)	<0,0001
Diurétiques de type thiazidiques	565 (18,8%)	114 (21,7%)	222 (19,7%)	229 (16,9%)	0,0325
Diurétiques de l'anse	1108 (36,8%)	86 (16,3%)	374 (33,2%)	648 (47,7%)	<0,0001
Diurétiques épargneurs de potassium	145 (4,8%)	41 (7,8%)	53 (4,7%)	51 (3,8%)	0,0011
<i>Inhibiteurs du système rénine-angiotensine</i>	2288 (76,0%)	406 (77,2%)	870 (77,3%)	1012 (74,5%)	0,2076
IEC	1031 (34,2%)	174 (33,1%)	390 (34,6%)	467 (34,4%)	0,8179
ARA II	1369 (45,5%)	245 (46,6%)	517 (45,9%)	607 (44,7%)	0,7028
Inhibiteurs de la rénine	32 (1,1%)	6 (1,1%)	10 (0,9%)	16 (1,2%)	0,7685
<i>Autres agents antihypertenseurs</i>	367 (12,2%)	51 (9,7%)	119 (10,6%)	197 (14,5%)	0,0019
MEDICAMENTS DE CARDIOLOGIE	432 (14,3%)	63 (12,0%)	160 (14,2%)	209 (15,4%)	0,1654
AGENTS HYPOLIPEMIANTS					
<i>Statines</i>	1757 (58,4%)	274 (52,1%)	672 (59,7%)	811 (59,7%)	0,0059
<i>Fibrates</i>	94 (3,1%)	26 (4,9%)	31 (2,8%)	37 (2,7%)	0,0303
<i>Ezétimibe</i>	269 (8,9%)	49 (9,3%)	94 (8,3%)	126 (9,3%)	0,6840
<i>Chélateurs des acides biliaires</i>	4 (0,1%)	0 (0%)	3 (0,3%)	1 (0,1%)	0,3991*
ANTICOAGULANTS					
<i>Antagonistes de la Vitamine K</i>	428 (14,2%)	58 (11,0%)	158 (14,0%)	212 (15,6%)	0,0378
<i>Anticoagulants oraux non AVK</i>	12 (0,4%)	5 (1,0%)	4 (0,4%)	3 (0,2%)	0,0958*
TRAITEMENTS ANTIPLAQUETTAIRES					
<i>Aspirine</i>	956 (31,8%)	156 (29,7%)	357 (31,7%)	443 (32,6%)	0,4691
<i>Clopidogrel</i>	297 (9,9%)	37 (7,0%)	108 (9,6%)	152 (11,2%)	0,0235
<i>Autre</i>	78 (2,6%)	11 (2,1%)	34 (3,0%)	33 (2,4%)	0,4765

ANTIDIABETIQUES					
<i>Insuline</i>	643 (21,4%)	86 (16,3%)	234 (20,8%)	232 (23,8%)	0,0017
<i>Incrétino-mimétiques injectables</i>	45 (1,5%)	17 (3,2%)	18 (1,6%)	10 (0,7%)	0,0003
<i>Antidiabétiques oraux</i>	718 (23,8%)	141 (26,8%)	303 (26,9%)	274 (20,2%)	<0,0001
Metformine	278 (9,2%)	86 (16,3%)	139 (12,3%)	53 (3,9%)	<0,0001
Glinides	338 (11,2%)	36 (6,8%)	131 (11,6%)	171 (12,6%)	0,0016
Sulfonylurés	154 (5,1%)	42 (8,0%)	74 (6,6%)	38 (2,8%)	<0,0001
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	31 (1,0%)	7 (1,3%)	16 (1,4%)	8 (0,6%)	0,0928
Inhibiteurs de la DPP4	243 (8,1%)	42 (8,0%)	106 (9,4%)	95 (7,0%)	0,0871
TRAITEMENTS THYROÏDIENS (Levothyroxine)	357 (11,9%)	57 (10,8%)	138 (12,3%)	162 (11,9%)	0,7044
IMMUNOSUPPRESSEURS	167 (5,5%)	36 (6,8%)	61 (5,4%)	70 (5,2%)	0,3443
CORTICOSTÉROÏDES A USAGE SYSTEMIQUE	218 (7,2%)	54 (10,3%)	71 (6,3%)	93 (6,8%)	0,0114
MEDICAMENTS DES TROUBLES DE L'ACIDITE					
<i>Antiacides</i>	61 (2,0%)	13 (2,5%)	12 (1,1%)	36 (2,6%)	0,0149
<i>Médicaments pour l'ulcère peptique et du RGO</i>	1003 (33,3%)	144 (27,4%)	385 (34,2%)	474 (34,9%)	0,0060
Inhibiteurs de la pompe à protons	991 (32,9%)	140 (26,6%)	381 (33,8%)	470 (34,6%)	0,0030
Antagonistes des récepteurs H2	12 (0,4%)	4 (0,8%)	4 (0,4%)	4 (0,3%)	0,3988*
ANALGESIQUES					
<i>Opioides</i>	199 (6,6%)	32 (6,1%)	83 (7,4%)	84 (6,2%)	0,4278
<i>Autres analgésiques</i>	583 (19,4%)	96 (18,3%)	216 (19,2%)	271 (19,9%)	0,6939
incluant les dérivés de l'acide salicylique	61 (2,0%)	9 (1,7%)	23 (2,0%)	29 (2,1%)	0,8419
incluant le paracétamol	528 (17,5%)	89 (16,9%)	194 (17,2%)	245 (18,0%)	0,8030
<i>Antimigraineux</i>	9 (0,3%)	2 (0,4%)	6 (0,5%)	1 (0,1%)	0,0814*
ANTIEPILEPTICS	188 (6,2%)	25 (4,8%)	72 (6,4%)	91 (6,7%)	0,2842
PSYCHOLEPTIQUES					
<i>Antipsychotiques</i>	188 (6,2%)	25 (4,8%)	72 (6,4%)	91 (6,7%)	0,2842
<i>Anxiolytiques</i>	312 (10,4%)	51 (9,7%)	122 (10,8%)	139 (10,2%)	0,7601
<i>Hypnotiques et sédatifs</i>	240 (8,0%)	44 (8,4%)	74 (6,6%)	122 (9,0%)	0,0824
PSYCHOANALEPTIQUES					
<i>Antidépresseurs</i>	227 (7,5%)	36 (6,8%)	84 (7,5%)	107 (7,9%)	0,7436
<i>Psychostimulants</i>	4 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	0,5316*
<i>Médicaments anti-démence</i>	12 (0,4%)	4 (0,8%)	4 (0,4%)	4 (0,3%)	0,3988*
ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	182 (6,0%)	33 (6,3%)	67 (6,0%)	82 (6,0%)	0,9673
MEDICAMENTS UROLOGIQUES	345 (11,5%)	64 (12,2%)	116 (10,3%)	165 (12,1%)	0,3058
MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	227 (7,5%)	43 (8,2%)	80 (7,1%)	104 (7,7%)	0,7280
ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX					
<i>Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens</i>	43 (1,4%)	12 (2,3%)	14 (1,2%)	17 (1,3%)	0,1924
SUPPLEMENTS MINERAUX	480 (15,9%)	62 (11,8%)	135 (12,0%)	283 (20,8%)	<0,0001

CKD-MBD : Médicaments utilisés dans les désordres osseux chez les patients atteints de MRC.
AVK : Anti-vitamine K

DPP4 : Dipeptidyl-peptidase 4
RGO : Reflux gastro-oesophagien

Tableau supplémentaire 4 : Description des prescriptions inappropriées par classe ATC

	Classe ATC	Nombre de prescriptions analysables	Nombre de prescriptions CI	Nombre de prescriptions surdosées
MEDICAMENTS DES TROUBLES DE L'ACIDITE				
Associations de sels	A02AD01	3	2	NA
Autres associations d'antiacides	A02AX-9	3	2	NA
Ranitidine	A02BA02	11	NA	5
MEDICAMENTS DES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX				
Dompéridone	A03FA03	17	NA	4
MEDICAMENTS DE LA CONSTIPATION				
Huile de paraffine	A06AA51	3	2	NA
INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS				
Mésalazine	A07EC02	4	2	NA
MEDICAMENTS DU DIABETE				
Metformine	A10BA02	217	39	69
Glibenclamide	A10BB01	20	6	NA
Glipizide	A10BB07	2	1	NA
Gliclazide	A10BB09	100	27	NA
Glimepiride	A10BB12	37	5	NA
Metformine and sitagliptine	A10BD07	30	6	16
Metformine and vildagliptine	A10BD08	19	6	9
Metformine and saxagliptine	A10BD10	1	0	1
Sitagliptine	A10BH01	67	NA	40
Vildagliptine	A10BH02	119	NA	14
Saxagliptine	A10BH03	5	NA	4
Exénatide	A10BX04	13	1	NA
Liraglutide	A10BX07	32	9	NA
SUPPLEMENTS MINERAUX				
Calcium	A12AA20	8	8	NA
Calcium associé	A12AX-9	163	25	NA
Potassium chlorure	A12BA01	155	154	NA
Potassium citrate	A12BA02	3	2	NA
Potassium bicarbonate	A12BA04	2	2	NA
Magnésium lactate	A12CC06	1	1	NA
Magnésium	A12CC08	10	6	NA
Magnésium oxyde	A12CC10	1	1	NA
Autre élément minéral	A12CX-L	1	1	NA
Magnésium	Z91231	1	1	NA
Magnésium	Z92554	1	1	NA
Magnésium	Z92071	7	3	NA
Magnésium	Z90560	19	12	NA
Magnésium	Z91231	1	1	NA
ANTITHROMBOTIQUES				
Fluindione	Z-90751	330	53	NA
Acénocoumarol	B01AA07	23	1	NA
Warfarine	B01AA03	85	11	NA
Tinzaparine	B01AB10	5	2	NA
Duoplavin	B01AC30	60	25	NA
Rivaroxaban	B01AF01	4	NA	1
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES				
Electrolytes	B05BB01	3	3	NA

MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE				
Digoxine	C01AA05	28	NA	8
Flécainide	C01BC04	54	NA	3
Midodrine	C01CA17	6	4	NA
Trimétazidine	C01EB15	5	3	0
ANTIHYPERTENSEURS				
Rilménidine	C02AC06	204	13	NA
Moxonidine	C02AC05	17	NA	6
Hydrochlorothiazide	C03AA03	106	53	NA
Indapamide	C03BA11	53	18	NA
Spironolactone	C03DA01	91	32	NA
Eplérénone	C03DA04	21	7	NA
Amiloride	C03DB01	10	8	NA
Hydrochlorothiazide et diurétiques épargneurs de potassium	C03EA01	5	4	NA
Altizide et diurétiques épargneurs de potassium	C03EA04	18	7	NA
Sotalol	C07AA07	28	NA	6
Nadolol	C07AA12	11	NA	3
Aténolol	C07AB03	163	NA	42
Acébutolol	C07AB04	56	NA	7
Bisoprolol	C07AB07	560	NA	13
Néбиволol	C07AB12	297	56	NA
Bisoprolol et diurétique thiazidique	C07BB07	12	2	NA
Néбиволol et diurétique thiazidique	C07BB12	7	3	NA
Atenonol et autres agents antihypertenseurs	C07FB03	14	5	NA
Lercanidipine	C08CA13	403	3	NA
Périntopril	C09AA04	186	NA	150
Ramipril	C09AA05	468	NA	156
Bénazépril	C09AA07	6	NA	1
Trandolapril	C09AA10	33	NA	14
Enalapril et diurétiques	C09BA02	15	7	1
Lisinopril et diurétiques	C09BA03	8	6	NA
Périntopril et diurétiques	C09BA04	60	35	2
Ramipril et diurétiques	C09BA05	28	15	6
Quinapril et diurétiques	C09BA06	1	1	NA
Fosinopril et diurétiques	C09BA09	3	2	NA
Zofénoпрil et diurétiques	C09BA15	2	2	NA
Enalapril et inhibiteurs calciques	C09BB02	27	9	NA
Périntopril et amlodipine	C09BB04	68	NA	2
Tandolapril et inhibiteurs calciques	C09BB10	9	7	NA
Olmésartan	C09CA08	102	14	24
Losartan et diurétiques	C09DA01	30	14	NA
Valsartan et diurétiques	C09DA03	56	22	NA
Irbésartan et diurétiques	C09DA04	143	48	NA
Candésartan et diurétiques	C09DA06	28	14	0
Telmisartan et diurétiques	C09DA07	24	8	NA
Olmésartan et diurétiques	C09DA08	32	5	0
Diltiazem	C08DB01	40	NA	31
Olmésartan et amlodipine	C09DB02	41	4	25
Valsartan, amlodipine et hydrochlorothiazide	C09DX01	21	8	NA
Aliskiren	C09XA02	21	10	NA
Aliskiren et hydrochlorothiazide	C09XA52	11	6	NA
HYPOLIPEMIANTS				
Rosuvastatine	C10AA07	444	189	0
Bézaфibrate	C10AB02	5	4	NA
Gemfibrozil	C10AB04	8	3	NA
Fénofibrate	C10AB05	77	30	NA
Ciprofibrate	C10AB08	4	3	NA
Simvastatine et ézétimibe	C10BA02	150	NA	51

Pravastatine et acide acétylsalicylique	C10BX02	5	2	NA
MEDICAMENTS UROLOGIQUES				
Alfuzosine	G04CA01	86	44	NA
Silodosine	G04CA04	26	5	NA
HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES				
Desmopressine	H01BA02	3	2	NA
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE				
Amoxicilline	J01CA04	22	NA	9
Amoxicilline et acide clavulanique	J01CR02	14	NA	7
Céphalexine	J01DB01	1	NA	1
Céfpodoxime	J01DD13	4	NA	2
Sulfaméthoxazole et triméthoprim	J01EE01	54	NA	2
Clarithromycine	J01FA09	1	NA	1
Nitrofurantoïne	J01XE01	4	3	NA
Ofloxacine	J01MA01	8	NA	4
Ciprofloxacine	J01MA02	7	NA	1
Levofloxacine	J01MA12	5	NA	2
Rifabutine	J04AB04	1	1	NA
Ethambutol	J04AK02	1	NA	1
Ribavirine	J05AB04	2	NA	1
Lamivudine	J05AF05	2	NA	1
Ténofovir	J05AF07	4	NA	2
Entécavir	J05AF10	7	NA	2
Associations anti-VIH	J05AF30	5	3	NA
IMMUNOSUPPESSEURS				
Acide mycophénolique	L04AA06	69	NA	2
Léflunomide	L04AA13	1	1	NA
Anakinra	L04AC03	1	1	NA
Azathioprine	L04AX01	34	NA	1
Méthotrexate	L04AX03	6	2	NA
ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX				
Diclofénac	M01AB05	4	2	NA
Piroxicam	M01AC01	2	2	NA
Ibuprofène	M01AE01	2	1	NA
Kétoprofène	M01AE03	3	1	NA
Flurbiprofène	M01AE09	2	1	NA
Acide tiaprofénique	M01AE11	2	2	NA
TOPIQUES POUR DOULEURS ARTICULAIRE ET MUSCULAIRE				
Kétoprofène	M02AA10	5	4	NA
Ibuprofène	M02AA13	1	1	NA
MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX				
Acide alendronique	M05BA04	13	6	NA
Acide risédronique	M05BA07	17	5	NA
Acide alendronique et cholécalférol	M05BB03	13	6	NA
ANTIGOUTTEUX				
Allopurinol	M04AA01	777	NA	395
Probenécide	M04AB01	2	2	NA
Colchicine	M04AC01	64	26	1
ANALGESIQUES				
Dihydrocodéine	N02AA08	1	1	0
Codéine associée à un psycholéptique	N02AA59	21	NA	2
Tramadol	N02AX02	86	19	0
Tramadol associé	N02AX52	41	NA	4

Acide acétylsalicylique	N02BA01	60	29	NA
Paracétamol	N02BE01	214	NA	18
Paracétamol associé à un psycholeptique	N02BE71	13	NA	2
ANTIPILEPTIQUES				
Clonazépam	N03AE01	11	NA	6
Acide valproïque	N03AG01	12	NA	1
Topiramate	N03AX11	5	NA	1
Gabapentine	N03AX12	32	NA	7
Lévétiracétam	N03AX14	11	NA	1
Prégabaline	N03AX16	87	NA	14
ANTIPARKINSONIENS				
Ropinirole	N04BC04	5	4	NA
PSYCHOLEPTIQUES				
Rispéridone	N05AX08	5	NA	1
Oxazépam	N05BA04	21	NA	2
Lorazépam	N05BA06	34	NA	2
Prazépam	N05BA11	18	NA	4
Alprazolam	N05BA12	67	NA	16
Nordazépam	N05BA16	2	NA	1
Etifoxine	N05BX03	4	2	NA
Lormétazépam	N05CD06	14	NA	9
Loprazolam	N05CD11	13	NA	11
PSYCHOANALEPTIQUES				
Amitriptyline	N06AA09	6	NA	3
Citalopram	N06AB04	17	4	NA
Paroxétine	N06AB05	39	NA	7
Milnacipran	N06AX17	2	NA	2
Duloxétine	N06AX21	20	6	NA
Piracétam	N06BX03	2	1	0
AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX				
Acamprosate	N07BB03	1	1	NA
ANTIPROTOZOAIRES				
Proguanil associé	P01BB51	1	1	NA
ANTIISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE				
Cétirizine	R06AE07	14	NA	13
Lévocétirizine	R06AE09	18	NA	15
Rupatadine	R06AX28	6	6	NA
MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES				
Brinzolamide	S01EC04	7	2	NA

CI : Contre-indiqué

NA : Non Applicable

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Tableau supplémentaire 5 : Déterminants de l'exposition au risque d'avoir au moins une prescription contre-indiquée à la fonction rénale.

(OR : Odds-Ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95%)

Facteurs de risque	N	OR [95% IC]*	p-value
<u>Facteurs sociodémographiques</u>			
Sexe			
Femme (référence)	1049	1	
Homme	1984	1,20 [0,97 -1,48]	0.099
Age			
<65 ans (référence)	1059	1	
65-74 ans	1058	0,98 [0,76 -1,26]	0.881
>=75 ans	916	0,78 [0,60 -1,03]	0.077
Niveau d'étude			
< baccalauréat (référence)	1923	1	
>= baccalauréat	1110	0,89 [0,72 -1,11]	0.293
<u>Indicateurs cliniques</u>			
IMC			
<25 (référence)	826	1	
[25-30[1086	1,04 [0,80 -1,36]	0.755
>=30	1056	1,23 [0,93 -1,63]	0.145
Stade de la MRC			
Stades 2 et 3A (référence)	535	1	
Stade 3B	1135	1,05 [0,69 -1,60]	0.817
Stade 4	1240	18,03 [12,33 -26,39]	<.0001
Stade 5	123	21,95 [12,87 -37,45]	<.0001
<u>Comorbidités et antécédents</u>			
Hypertension			
Non (référence)	280	1	
Oui	2746	1,65 [1,10 -2,48]	0.016
Dyslipidémie			
Non (référence)	733	1	
Oui	2223	1,29 [0,98 -1,68]	0.068
Diabète			
Non (référence)	1725	1	
Oui	1301	1,18 [0,91 -1,54]	0.207
Score de comorbidités cardiovasculaires			
0 (référence)	1582	1	
1 à 3 comorbidités	1235	0,97 [0,77 -1,22]	0.764
4 à 6 comorbidités	131	1,45 [0,85 -2,48]	0.173
Visites chez le médecin généraliste			
<= 2 visites (référence)	393	1	
3 ou 4 visites	740	0,96 [0,68 -1,34]	0.796
+ de 4 visites	1473	1,11 [0,81 -1,51]	0.513

Visites chez le néphrologue				
<= 2 visites (référence)	1712	1		
3 ou 4 visites	624	0,97 [0,76 -1,26]		0.845
+ de 4 visites	276	0,92 [0,65 -1,32]		0.661
Visites chez l'endocrinologue				
0 visite (référence)	1651	1		
1 ou 2 visites	492	0,79 [0,57 -1,10]		0.162
3 ou 4 visites	148	0,66 [0,40 -1,11]		0.116
+ de 4 visites	74	0,72 [0,37 -1,39]		0.319
Visites chez le cardiologue				
0 visite (référence)	798	1		
1 ou 2 visites	1432	0,85 [0,66 -1,10]		0.207
3 ou 4 visites	190	0,89 [0,56 -1,41]		0.608
+ de 4 visites	88	0,75 [0,41 -1,37]		0.349

Facteurs en rapport avec les médicaments

Nombre de médicaments				
<5 médicaments (référence)	601	1		
5 ou 6	521	1,70 [1,17 -2,48]		0.005
7 ou 8	624	2,34 [1,62 -3,38]		<.0001
9 ou 10	542	2,41 [1,62 -3,58]		<.0001
>=11	745	4,74 [3,14 -7,15]		<.0001
Score de Girerd				
Bonne observance (référence)	1129	1		
Mauvaise observance	1873	1,11 [0,90 -1,37]		0.341

* ajustés sur toutes les covariables

Tableau supplémentaire 6 : Déterminants de l'exposition au risque d'avoir au moins une prescription surdosée à la fonction rénale.

(OR : Odds-Ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95%)

Facteurs de risque	N	OR [95% IC]*	p-value
<u>Facteurs sociodémographiques</u>			
Sexe			
Femme (référence)	1049	1	
Homme	1984	1,38 [1,16 - 1,64]	0.0003
Age			
<65 ans (référence)	1059	1	
65-74 ans	1058	0,89 [0,73 - 1,09]	0.261
>=75 ans	916	0,75 [0,60 - 0,93]	0.010
Niveau d'étude			
< baccalauréat (référence)	1923	1	
>= baccalauréat	1110	1,24 [1,04 - 1,48]	0.014
<u>Indicateurs cliniques</u>			
IMC			
<25 (référence)	826	1	
[25-30[1086	1,24 [0,99 - 1,54]	0.058
>=30	1056	1,45 [1,15 - 1,83]	0.002
Stade de la MRC			
Stades 2 et 3A (référence)	535	1	
Stade 3B	1135	1,58 [1,23 - 2,02]	0.0003
Stade 4	1240	2,12 [1,65 - 2,73]	<.0001
Stade 5	123	3,11 [2,00 - 4,84]	<.0001
<u>Comorbidités et antécédents</u>			
Hypertension			
Non (référence)	280	1	
Oui	2746	1,20 [0,87 - 1,65]	0.263
Dyslipidémie			
Non (référence)	733	1	
Oui	2223	1,16 [0,93 - 1,45]	0.185
Diabète			
Non (référence)	1725	1	
Oui	1301	1,16 [0,93 - 1,44]	0.176
Score de comorbidités cardiovasculaires			
0 (référence)	1582	1	
1 à 3 comorbidités	1235	0,80 [0,66 - 0,96]	0.018
4 à 6 comorbidités	131	0,59 [0,39 - 0,89]	0.012
Visites chez le médecin généraliste			
<= 2 visites (référence)	393	1	
3 ou 4 visites	740	1,15 [0,86 - 1,52]	0.343
+ de 4 visites	1473	1,07 [0,83 - 1,38]	0.584

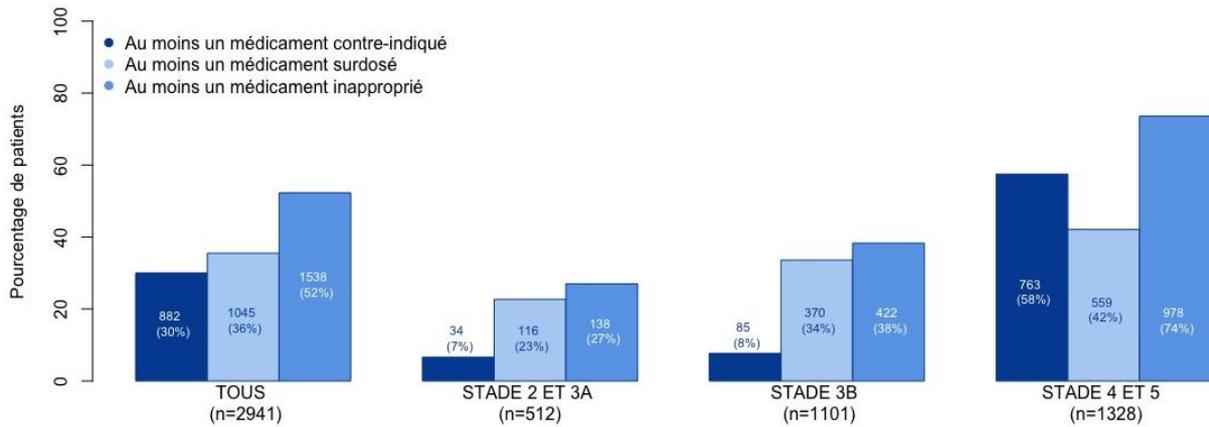
Visites chez le néphrologue				
<= 2 visites (référence)	1712	1		
3 ou 4 visites	624	1,00 [0,82 - 1,22]		0.990
+ de 4 visites	276	0,76 [0,56 - 1,03]		0.072
Visites chez l'endocrinologue				
0 visite (référence)	1651	1		
1 ou 2 visites	492	0,88 [0,67 - 1,15]		0.352
3 ou 4 visites	148	0,88 [0,60 - 1,29]		0.513
+ de 4 visites	74	0,85 [0,50 - 1,47]		0.564
Visites chez le cardiologue				
0 visite (référence)	798	1		
1 ou 2 visites	1432	0,96 [0,77 - 1,19]		0.693
3 ou 4 visites	190	1,08 [0,75 - 1,55]		0.695
+ de 4 visites	88	0,95 [0,58 - 1,55]		0.827

Facteurs en rapport avec les médicaments

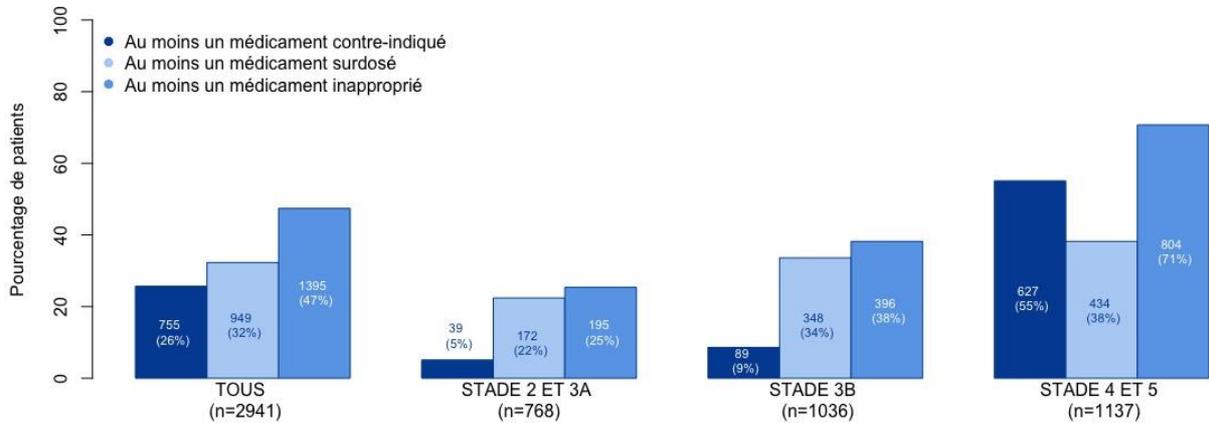
Nombre de médicaments				
<5 médicaments (référence)	601	1		
5 ou 6	521	1,81 [1,35 - 2,44]		<.0001
7 ou 8	624	2,63 [1,95 - 3,56]		<.0001
9 ou 10	542	2,69 [1,96 - 3,70]		<.0001
>=11	745	4,54 [3,28 - 6,29]		<.0001
Score de Girerd				
Bonne observance (référence)	1129	1		
Mauvaise observance	1873	1,12 [0,95 - 1,33]		0.188

* ajustés sur toutes les covariables

A. En utilisant la formule CKD-EPI pour estimer la fonction rénale



B. En utilisant la formule CKD-EPI désindexée pour estimer la fonction rénale



C. En utilisant la formule CG pour estimer la fonction rénale

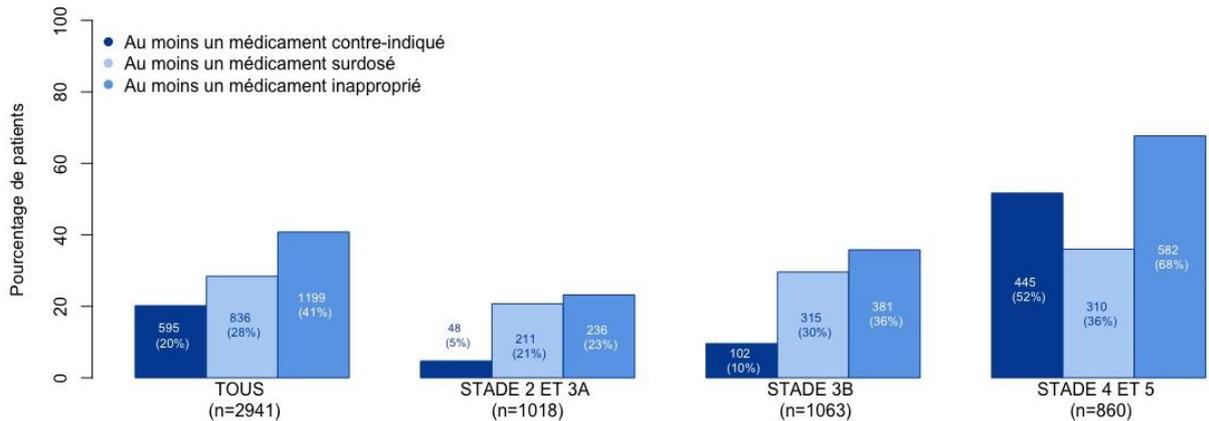


Figure supplémentaire 1 : Pourcentage de patients avec au moins un médicament inappropriée, au moins un médicament contre-indiqué ou au moins un médicament surdosé.

A – En utilisant la formule CKD-EPI pour estimer la fonction rénale. B – En utilisant la formule CKD-EPI désindexée pour estimer la fonction rénale. C – En utilisant la formule CG pour estimer la fonction rénale.

Fiche des taches des différents intervenants dans l'étude CKD-REIN :

Sites cliniques et investigateurs de l'étude CKD-REIN, par région

Alsace : Prs T. Hannedouche et B. Moulin (CHU, Strasbourg), Dr A. Klein (CH Colmar) ;
Aquitaine : Pr C. Combe (CHU, Bordeaux), Dr J.P. Bourdenx (Clinique St Augustin, Bordeaux), Dr A. Keller, Dr C. Delclaux (CH, Libourne), Dr B. Vendrely (Clinique St Martin, Pessac), Dr B. Deroure (Clinique Delay, Bayonne), Dr A. Lacraz (CH, Bayonne) ;
Basse Normandie : Dr T. Lobbedez (CHU, Caen), Dr I. Landru (CH, Lisieux) ;
Ile de France : Pr Z. Massy (CHU, Boulogne – Billancourt), Pr P. Lang (CHU, Créteil), Dr X. Belenfant (CH, Montreuil), Pr E. Thervet (CHU, Paris), Dr P. Urena (Clinique du Landy, St Ouen), Dr M. Delahousse (Hôpital Foch, Suresnes) ;
Languedoc – Roussillon : Dr C. Vela (CH, Perpignan) ;
Limousin : Dr M. Essig (CHU, Limoges) ;
Lorraine : Dr H. Sekhri, Dr M. Smati (CH, Epinal) ; Dr M. Jamali, Dr B. Hacq (Clinique Louis Pasteur, Essey-les-Nancy), Dr V. Panescu, Dr M. Bellou (Polyclinique de Gentilly, Nancy), Pr Luc Frimat (CHU, Vandœuvre-les-Nancy) ;
Midi-Pyrénées : Pr L. Rostaing, Pr D. Chauveau (CHU, Toulouse) ;
Nord-Pas-de-Calais : Prs C. Noël et F. Glowacki (CHU, Lille), Dr L. Vrigneaud (CH, Valenciennes), Dr R. Azar (CH, Dunkerque), Dr M. Hoffmann (Hôpital privé La Louvière, Lille) ;
Pays-de-la Loire : Pr M. Hourmant (CHU, Nantes), Dr A. Testa (Centre de dialyse, Rezé), Dr D. Besnier (CH, St Nazaire) ;
Picardie : Pr G. Choukroun (CHU, Amiens), Dr G. Lambrey (CH, Beauvais);
Provence-Alpes - Côte d'Azur : Pr S. Burtey (CHU, Marseille), Dr G. Lebrun (CH, Aix-en-Provence), Dr E. Magnant (Polyclinique du Parc Rambot, Aix-en-Provence) ;
Rhône-Alpes : Pr M. Laville, Pr D. Fouque (CHU, Lyon-Sud) et L. Juillard (CHU Edouard Herriot, Lyon), Dr C. Chazot (Centre de rein artificiel Tassin Charcot, Ste Foy-les-Lyon), Pr P. Zaoui (CHU, Grenoble), Dr F. Kuentz (Centre de santé rénale, Grenoble).

Les **investigateurs**, cités ci-dessus, ont recruté les patients, obtenu leur consentement, remplis le questionnaire médical initial.

Les **attachés de Recherche Cliniques (ARCs)** de chaque site investigateur ont effectué les interviews des patients, et ont reportés les données issues des questionnaires, interviews, visite de routine, résultats biologiques et médicaments prescrits au patient dans l'application CKD-REIN.

Céline Lange et **Marie Metzger** ont réalisé le data management des données brutes, exporté une partie de la base de données qui m'a permis de réaliser mes analyses.

Solène Laville a effectué l'analyse des Résumés des Caractéristiques des Produits, réalisé le data management des médicaments (avec la création de plus de 200 variables indicatrices des médicaments), réalisé la totalité des analyses statistiques et enfin l'interprétation des résultats avec l'aide de **Sophie Liabeuf** et **Ziad Massy**.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stel, V. S. *et al.* International differences in chronic kidney disease prevalence: a key public health and epidemiologic research issue. *Nephrol. Dial. Transplant.* **32**, ii129–ii135 (2017).
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, S1–S266 (2002).
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 1–150 (2013).
4. Haute Autorité de Santé. Guide du Parcours de Soins - Maladie Rénale Chronique de l'adulte. (2012).
5. Stengel, B. *et al.* Cohorte française Chronic Kidney Disease–Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (CKD-REIN) : mieux connaître la maladie rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique* **12**, **Supplément 1**, S49–S56 (2016).
6. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31–41 (1976).
7. Levey, A. S. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann. Intern. Med.* **130**, 461 (1999).
8. Levey, A. S. *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604–612 (2009).
9. Froissart, M., Rossert, J., Jacquot, C., Paillard, M. & Houillier, P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 763–773 (2005).
10. Levey, A. S. & Coresh, J. Chronic kidney disease. *The Lancet* **379**, 165–180 (2012).
11. Nugent, R. A., Fathima, S. F., Feigl, A. B. & Chyung, D. The Burden of Chronic Kidney Disease on Developing Nations: A 21st Century Challenge in Global Health. *Nephron Clin. Pract.* **118**, c269–c277 (2011).
12. Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L. & Masson, P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet* **389**, 1238–1252 (2017).
13. Stengel, B. L'insuffisance rénale chronique : une épidémie ? *Presse Médicale* **40**, 1020–1027 (2011).
14. El Nahas, A. M. & Bello, A. K. Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet* **365**, 331–340 (2005).
15. Mills, K. T. *et al.* A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* **88**, 950–957 (2015).
16. Couchoud, C. *et al.* The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 411–418 (2006).
17. Agence de la biomédecine, C. N. R. Rapport Annuel 2014 du Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). (2014).
18. Locatelli, F. *et al.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* **19**, 121–132 (2004).
19. Moe, S. M., Drüeke, T., Lameire, N. & Eknoyan, G. Chronic Kidney Disease–Mineral-Bone Disorder: A New Paradigm. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **14**, 3–12 (2007).
20. Nagler, E. V. *et al.* European Renal Best Practice (ERBP) Guideline development methodology: towards the best possible guidelines. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 731–738 (2014).

21. Inker, L. A., Coresh, J., Levey, A. S., Tonelli, M. & Muntner, P. Estimated GFR, Albuminuria, and Complications of Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 2322–2331 (2011).
22. Seidowsky, A., Massy, Z. A., Metzger, M. & Stengel, B. Hypertension résistante et maladie rénale chronique : épidémiologie et pronostic. *Néphrologie Thérapeutique* **10**, 137–144 (2014).
23. Herpin, D. Hypertension artérielle résistante : une définition et une prise en charge qui évoluent. *Arch. Mal. Coeur Vaiss. - Prat.* **2016**, 13 (2016).
24. Koo, J. W. Renal Interstitial Fibrosis and Angiotensin Inhibition. *Electrolytes Blood Press. E BP* **4**, 35–43 (2006).
25. Weiss, G. & Goodnough, L. T. Anemia of Chronic Disease. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1011–1023 (2005).
26. Babitt, J. L. & Lin, H. Y. Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **55**, 726–741 (2010).
27. Gandra, S. R. *et al.* Impact of Erythropoiesis-Stimulating Agents on Energy and Physical Function in Nondialysis CKD Patients With Anemia: A Systematic Review. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 519–534 (2010).
28. Phrommintikul, A., Haas, S. J., Elsik, M. & Krum, H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *The Lancet* **369**, 381–388 (2007).
29. Strippoli, G. F., Tognoni, G., Navaneethan, S. D., Nicolucci, A. & Craig, J. C. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *The Lancet* **369**, 346–350 (2007).
30. Moe, S. *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* **69**, 1945–1953 (2006).
31. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* **7**, 1–59 (2017).
32. Goodman, W. G. *et al.* Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1478–1483 (2000).
33. Guérin, A. P., London, G. M., Marchais, S. J. & Metivier, F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **15**, 1014–1021 (2000).
34. Weiner, D. E. *et al.* Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1204–1211 (2008).
35. Talaat, K. M. & El-Sheikh, A. R. The Effect of Mild Hyperuricemia on Urinary Transforming Growth Factor Beta and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol.* **27**, 435–440 (2007).
36. Limdi, M. A., Crowley, M. R., Beasley, T. M., Limdi, N. A. & Allon, M. Influence of kidney function on risk of hemorrhage among patients taking warfarin : a cohort study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **61**, 354–357 (2013).
37. Jansen, J., Jankowski, J., Gajjala, P. R., Wetzels, J. F. M. & Masereeuw, R. Disposition and clinical implications of protein-bound uremic toxins. *Clin. Sci.* **131**, 1631–1647 (2017).
38. Bénard-Larivière, A. *et al.* Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **29**, 106–111 (2015).
39. Pierson-Marchandise, M. *et al.* The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **83**, 1341–1349 (2017).

40. Taber, S. S. & Pasko, D. A. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin. Drug Saf.* **7**, 679–690 (2008).
41. Chang, F., O’Hare, A., Miao, Y. & Steinman, M. A. Use of renally inappropriate medications in older veterans: A national study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 2290–2297 (2015).
42. Hanlon, J. T. *et al.* Potentially Inappropriate Prescribing of Primarily Renally Cleared Medications for Older Veterans Affairs Nursing Home Patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **12**, 377–383 (2011).
43. Breton, G. *et al.* Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 2852–2859 (2011).
44. Becquemont, L. *et al.* Cardiovascular Drugs and Metformin Drug Dosage According to Renal Function in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **118**, 468–473 (2016).
45. Falconnier, A. D., Haefeli, W. E., Schoenenberger, R. A., Surber, C. & Martin-Facklam, M. Drug Dosage in Patients with Renal Failure Optimized by Immediate Concurrent Feedback. *J. Gen. Intern. Med.* **16**, 369–375 (2001).
46. Hassan, Y., Al-Ramahi, R. J., Aziz, N. A. & Ghazali, R. Impact of a Renal Drug Dosing Service on Dose Adjustment in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann. Pharmacother.* **43**, 1598–1605 (2009).
47. Stengel, B. *et al.* The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **29**, 1500–1507 (2014).
48. Matzke, G. R. *et al.* Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* **80**, 1122–1137 (2011).
49. Michels, W. M. *et al.* Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1003–1009 (2010).
50. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T. & Levey, A. S. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2473–2483 (2006).
51. Bois, D. D. & Bois, E. F. D. Clinical calorimetry : tenth paper a formula to estimate the approximate surface aerea if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* **XVII**, 863–871 (1916).
52. Getachew, H., Tadesse, Y. & Shibeshi, W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol.* **16**, 158 (2015).
53. Tesfaye, W. H., Castelino, R. L., Wimmer, B. C. & Zaidi, S. T. R. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int. J. Clin. Pract.* **71**, n/a–n/a (2017).
54. Anabtawi, A. & Miles, J. M. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr. Pract.* **22**, 999–1007 (2016).
55. Whittington, H. J. *et al.* Chronic Metformin Associated Cardioprotection Against Infarction: Not Just a Glucose Lowering Phenomenon. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **27**, 5–16 (2013).
56. Roussel, R. *et al.* Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* **170**, 1892–1899 (2010).
57. Hung, S.-C. *et al.* Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 605–614 (2015).

58. Kajbaf, F., Arnouts, P., de Broe, M. & Lalau, J.-D. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **22**, 1027–1035 (2013).
59. Lipska, K. J., Bailey, C. J. & Inzucchi, S. E. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care* **34**, 1431–1437 (2011).
60. Rachmani, R. *et al.* Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur. J. Intern. Med.* **13**, 428–433 (2002).
61. Nye, H. J. & Herrington, W. G. Metformin: The Safest Hypoglycaemic Agent in Chronic Kidney Disease? *Nephron Clin. Pract.* **118**, c380–c383 (2011).
62. Muller, C. *et al.* Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations? *J. Diabetes Complications* **30**, 675–680 (2016).
63. Muntner, P. *et al.* Hypertension Awareness, Treatment, and Control in Adults With CKD: Results From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 441–451 (2010).
64. Mok, Y. *et al.* Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1831–1835 (2012).
65. Wen, C. P. *et al.* Is High Serum Uric Acid a Risk Marker or a Target for Treatment? Examination of its Independent Effect in a Large Cohort With Low Cardiovascular Risk. *Am. J. Kidney Dis.* **56**, 273–288 (2010).
66. Goicoechea, M. *et al.* Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1388–1393 (2010).
67. Hande, K. R., Noone, R. M. & Stone, W. J. Severe allopurinol toxicity. *Am. J. Med.* **76**, 47–56 (1984).
68. Cartet-Farnier, E., Goutelle-Audibert, L., Maire, P., De la Gastine, B. & Goutelle, S. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft–Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **31**, 110–119 (2017).
69. Zulman, D. M. *et al.* Examining the Evidence: A Systematic Review of the Inclusion and Analysis of Older Adults in Randomized Controlled Trials. *J. Gen. Intern. Med.* **26**, 783–790 (2011).
70. Khanal, A., Peterson, G. M., Castelino, R. L. & Jose, M. D. Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Drugs in Elderly Patients in Community and Aged Care Settings. *Drugs Aging* **32**, 391–400 (2015).
71. Doody, H. K., Peterson, G. M., Watson, D. & Castelino, R. L. Retrospective evaluation of potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with renal impairment. *Curr. Med. Res. Opin.* **31**, 525–535 (2015).
72. Papaioannou, A., Clarke, J.-A., Campbell, G. & Bédard, M. Assessment of Adherence to Renal Dosing Guidelines in Long-Term Care Facilities. *J. Am. Geriatr. Soc.* **48**, 1470–1473 (2000).

LAVILLE Solène

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université Picardie Jules Verne
Année universitaire 2016/2017

**PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES INAPPROPRIÉES DANS LA MALADIE
RÉNALE CHRONIQUE : ANALYSE SUR 3033 PATIENTS DE L'ÉTUDE CKD-REIN**

Mots clés : maladie rénale chronique, médicaments inappropriés, pharmaco-épidémiologie, cohorte.

Contexte : La maladie rénale chronique (MRC) représente aujourd'hui un problème majeur de santé publique mondiale. On estime qu'environ 10% de la population serait touchée par une MRC. La MRC entraîne une modification importante de la pharmacocinétique d'un grand nombre de médicaments. Les recommandations internationales préconisent d'ajuster les posologies des médicaments à élimination rénale et/ou d'éviter la prescription des médicaments néphrotoxiques contre-indiqués chez les patients atteints de MRC en fonction du stade de la maladie, estimé par le débit de filtration glomérulaire (DFG). L'objectif de ce travail est d'évaluer les prescriptions inappropriées chez des patients avec une MRC, d'étudier les déterminants des prescriptions inappropriées et d'analyser la concordance entre plusieurs équations d'estimation de la fonction rénale.

Méthode : Le travail de cette thèse repose sur la cohorte *Chronic Kidney Disease* – Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie « CKD-REIN » ; promue par l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). CKD-REIN est une cohorte prospective incluant 3033 patients atteints de MRC réunissant 40 consultations de néphrologie réparties sur toute la France pour assurer une bonne représentativité nationale des pratiques néphrologiques et des patients suivis par un néphrologue. Les données sur les traitements pharmacologiques à l'inclusion dans l'étude ont été analysées afin de déterminer pour chacun des patients le caractère inapproprié des prescriptions (contre-indication ou surdosage en fonction du niveau de la fonction rénale). Les contre-indications et ajustements de posologie proviennent des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des 780 médicaments aux patients dans les trois mois précédant l'inclusion. Près de 25 000 lignes de prescriptions ont été analysées.

Résultats : Le nombre médian de médicaments prescrits par patient était de 8 médicaments. Le DFG estimé était de 33 (\pm 12) mL/min/1.73m². 31% des patients avaient au moins un médicament contre-indiqué dans leur ordonnance en prenant compte leur niveau de DFG ; 35% avaient au moins un médicament dont la posologie est trop élevée par rapport à leur fonction rénale. Les médicaments du système cardiovasculaire et les antidiabétiques représentaient une majorité des prescriptions inappropriées. Le stade de la maladie et le nombre de médicaments étaient des facteurs majeurs d'exposition au risque d'avoir au moins un médicament inapproprié.

Conclusion : Ces résultats soulignent la complexité de la prescription chez les patients avec une MRC. En effet, les données sont limitées chez ces patients exclus des essais thérapeutiques. Les professionnels de santé, et en particulier le pharmacien, doivent rester vigilants sur les choix thérapeutiques dans ces populations.

Membres du jury :

Président :

Madame le Docteur Sophie LIABEUF – ESTEBANEZ
Pharmacien – Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Membres du jury :

Madame le Docteur Valérie GRAS – Pharmacien – Praticien Hospitalier
Madame le Docteur Catherine HELVEN – Pharmacien d'officine