



HAL
open science

Évaluation des changements au fil du temps de la charge médicamenteuse et de la complexité du régime médicamenteux chez les patients ayant reçu une transplantation rénale

Justine Marienne

► To cite this version:

Justine Marienne. Évaluation des changements au fil du temps de la charge médicamenteuse et de la complexité du régime médicamenteux chez les patients ayant reçu une transplantation rénale. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03325613

HAL Id: dumas-03325613

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03325613>

Submitted on 25 Aug 2021

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le
1^{er} Juin 2021

Par **Mme Justine MARIENNE**

Née le 09 Octobre 1996 à Amiens

**Évaluation des changements au fil du temps de la charge
médicamenteuse et de la complexité du régime
médicamenteux chez les patients ayant reçu une
transplantation rénale**

Président du Jury : **Professeur Sophie Liabeuf**, Pharmacien, Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Directeur de Thèse : **Docteur Solène Laville**, Pharmacien et Docteur en Santé Publique,
Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM UMRS
1018, F-94807 Villejuif, France

Membres du Jury :

Professeur Gabriel Choukroun, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre
Hospitalier Universitaire d'Amiens

Docteur Valérie Gras-Champel, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire d'Amiens

Remerciements

A Monsieur le **Professeur Gabriel CHOUKROUN**,

Chef de service, néphrologie, médecine interne, dialyse et transplantation

Doyen de la faculté de médecine d'Amiens.

C'est un très grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie tout particulièrement de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et de la disponibilité dont vous avez fait preuve.

Je vous remercie également d'avoir accepté de m'accueillir dans votre service durant mon externat. Sans ce stage, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

A Madame la **Professeur Sophie LIABEUF**,

Professeur, pharmacien praticien hospitalier

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. Merci pour vos conseils avisés, votre grande disponibilité tout au long de mon stage d'externat et pour votre soutien. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame la **Docteur Valérie GRAS**,

Pharmacien praticien hospitalier,

Directrice adjointe du Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU d'Amiens

Je vous remercie d'avoir gentiment accepté de participer comme membre du jury. Vous avez toujours fait preuve d'une grande attention et disponibilité dans les projets que j'entreprends et ceci depuis mon premier stage au sein du Centre Régional de Pharmacovigilance de 3^{ème} année. Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A Madame la **Docteur Solène LAVILLE**,

Pharmacien et Docteur en santé publique,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir fait confiance. Tu as été une excellente directrice de thèse. Ta précision et ta rigueur m'ont énormément aidée. Merci également pour tes conseils et tes nombreuses relectures ainsi que pour la transmission de toutes tes connaissances.

A, Monsieur le **Professeur Kamel MASMOUDI**,

Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens et d'Information sur le Médicament,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accueillir dans votre service durant mon externat. Un stage très formateur, qui m'a permis d'acquérir de véritables connaissances en pharmacovigilance.

A mes parents,

Après toutes ces années, je crois qu'il est plus que temps pour moi de vous remercier pour votre accompagnement, et vos encouragements tout au long de mes années d'études. Vous avez fait preuve d'un soutien sans faille, vous m'avez écoutée me plaindre (beaucoup) et encouragée dans les mauvais jours et félicitée dans les bons.

Merci de m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études.

A toi papa, pour qui notre avenir compte tant.

A toi maman, pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix.

Longues auront été ces années, mais je crois que ça en valait la peine.

Ce travail est en partie le vôtre.

A mon frère Bastien, et ma sœur Flore,

Dont les encouragements silencieux, pudiques et succins, par bribes et allusions, n'en n'ont pas été pour autant moins porteurs.

Je suis si fière de vous et je serai toujours là !

A Quentin,

Un énorme merci pour ton soutien quotidien, tes encouragements et ta patience. Sans toi, je ne serai sans doute pas arrivée jusqu'ici.

Ces derniers mois ont été difficiles mais tu as su m'épauler à chaque instant.

A tous ceux, qui m'ont soutenue de près ou de loin durant toutes ces années.

Valorisation scientifique

Article publié

Cette thèse d'exercice a fait l'objet d'un article scientifique publié le 17 Octobre 2020 dans un journal de néphrologie à comité de revue, le *Kidney International Report*.

Justine Marianne, Solène M. Laville, Pauline Caillard, Benjamin Batteux, Valérie Gras-Champel, Kamel Masmoudi, Gabriel Choukroun and Sophie Liabeuf, Evaluation of Changes Over Time in the Drug Burden and Medication Regimen Complexity in ESRD Patients Before and After Renal Transplantation. *Kidney Int Rep.* 2020 Oct 17;6(1):128-137. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.011. PMID: 33426392; PMCID: PMC7785410.

Table des matières

Remerciements	3
Valorisation scientifique.....	5
Table des matières	7
Liste des abréviations	11
Index des figures	13
Index des tableaux	15
I. Introduction.....	17
II. La maladie rénale chronique	19
1. Diagnostic de la maladie rénale chronique	19
1.1. Affirmer l'insuffisance rénale.....	19
1.2. Affirmer le caractère chronique.....	22
1.3. Préciser le stade de la maladie rénale chronique	23
2. Épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale	24
2.1. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée dans le monde	25
2.2. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en Europe.....	26
2.3. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en France.....	27
IV. Les traitements de suppléance de la défaillance rénale	29
1. Épuration extrarénale	29
1.1. L'hémodialyse	29
1.2. La dialyse péritonéale (DP)	32
1.3. Avantages et inconvénients des deux types de dialyse.....	34
2. Transplantation rénale	35
2.1. Historique : les premiers pas de la transplantation rénale	35
2.2. Indication et contre-indications	35
2.3. Circuit de transplantation.....	36
2.4. Épidémiologie de la transplantation rénale.....	38
2.5. Complications possibles post-transplantation.....	42
V. Les traitements pharmacologiques utilisés dans l'insuffisance rénale terminale traitée	44
1. Le traitement de l'anémie	44
1.1. La supplémentation en fer	44
1.2. Traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE).....	45

2.	Le traitement des troubles phosphocalciques.....	46
2.1.	Traitement de l'hyperphosphorémie.....	46
2.2.	Le traitement de l'hypocalcémie	48
3.	Le traitement de l'hyperkaliémie	50
4.	Autres médicaments.....	51
4.1.	Les traitements de l'hyperuricémie	51
4.2.	Les traitements antihypertenseurs.....	52
5.	Les traitements spécifiques de la transplantation rénale	54
5.1.	Traitements immunosuppresseurs d'induction.....	54
5.2.	Traitements immunosuppresseurs de maintien.....	54
VI.	Rationnel et objectif de l'étude	56
VII.	Méthodes.....	57
1.	Conception de l'étude et participants.....	57
2.	Collecte de données	57
2.1.	Les caractéristiques des patients	57
2.2.	Les prescriptions de médicaments	58
2.3.	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique.....	58
3.	Le « pill burden » ou « charge médicamenteuse »	59
4.	Calcul de l'indice de complexité du régime médicamenteux (MRCI).....	59
4.1.	Composant A : Forme galénique	59
4.2.	Composant B : Fréquence de prise	60
4.3.	Composant C : Directives supplémentaires.....	60
5.	Analyses statistiques	62
5.1.	Les tests de Student	62
5.2.	Les régressions logistiques	62
XI.	Résultats.....	63
1.	Caractéristiques de la population étudiée.....	63
1.1.	Sexe.....	64
1.2.	L'âge des patients	64
1.3.	Antécédents et comorbidités	65
2.	Nombre de médicaments prescrits	67
3.	L'analyse des classes médicamenteuses	68
4.	La charge médicamenteuse (« Pill burden »)	71

5.	Complexité du régime médicamenteux (MRCI)	71
6.	Facteurs associés au score MRCI, 12 mois après la transplantation	73
XII.	Discussion.....	74
1.	Les médicaments les plus prescrits.....	74
2.	La charge médicamenteuse et polypharmacie	75
3.	Comparaison du MRCI et de la charge médicamenteuse	75
4.	L'étude des facteurs de risques et des effets indésirables des médicaments	77
5.	Les limites de l'étude	78
6.	Les forces de l'étude.....	79
XIII.	Conclusion	80
XIV.	Bibliographie	81
XV.	ANNEXES	91
1.	Figures supplémentaires.....	91
2.	Exemples d'indices de complexité des régimes médicamenteux.....	92
3.	Fiche des tâches des différents intervenants dans l'élaboration de l'article :	95
4.	Article publié en 2020 dans le <i>Kidney International Reports</i>	97

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ARAI : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASE : Agent Stimulant l'Érythropoïèse

ATC : Anatomie Thérapeutique et Chimique

AU : Acide Urique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CG : Cockcroft et Gault

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Contre-Indication

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease – EPIdemiology collaboration*

COP : Contrat d'Objectifs et de Performance

CRM : Complexité du régime médicamenteux (*Medication Regimen Complexity*)

DDAC : Donneurs décédés suite à un arrêt cardiaque

DEME : Donneurs décédés en état de mort encéphalique

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

DPA : Dialyse Péritonéale Automatisée

DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

EI : Effet indésirable

EPO : Érythropoïétine

ET : Écart type

GAT : Globuline Antithymocyte

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Inhibiteur calcique

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IL-2 : Interleukine 2

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMPDH : Inosine MonoPhosphate DesHydrogénase
IQR : Intervalle interquartile
IR : Insuffisance Rénale
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRT : Insuffisance Rénale Terminale
IRTT : Insuffisance Rénale Terminale Traitée
K/DOQI : *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
KDIGO: *Kidney disease: improving global outcomes*
M0 : A la sortie d'hospitalisation pour transplantation rénale
M4 : A 4 mois post transplantation
M12 : A 12 mois post transplantation
MMF: Mycophenolate Mofetil
mTOR: mammalian Target Of Rapamycin
MRC: Maladie Rénale Chronique
MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*
NFAT: Nuclear Factor of Activated T-cells (facteur nucléaire des lymphocytes T activés)
OR : Odds ratio
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PTH : Parathormone ou Hormone parathyroïdienne
RAMS : RApport Médicale et Scientifique
REIN : Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SRAA : Système Rénine–Angiotensine–Aldostérone
USRDS : *United States Renal Data System*
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Index des figures

Figure 1 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique à partir de KDIGO.....	24
Figure 2 : Variations géographiques du taux d'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée (taux par million d'habitants), par pays, en 2016	25
Figure 3 : Incidence par million d'habitants par pays / région, non corrigée.....	26
Figure 4 : Prévalence par million d'habitants par pays / région, non corrigée.....	27
Figure 5 : Thérapie de substitution rénale pour l'insuffisance rénale terminale en 2018 en France	28
Figure 6 : Circuit extracorporel d'hémodialyse.....	30
Figure 7 : Fistule artério-veineuse pour hémodialyse.....	31
Figure 8 : Cathéter tunnelisé pour séance hémodialyse.....	31
Figure 9 : Cathéter de dialyse péritonéale.....	32
Figure 10 : Schéma expliquant le don croisé	37
Figure 11 : Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2010 à 2019 en France. 39	
Figure 12 : Proportion de greffes de reins parmi l'ensemble des greffes en 2019.....	39
Figure 13 : Nombre de greffes à partir du donneur parmi toutes les greffes	40
Figure 14 : Taux de croissance du nombre de greffes rénale effectuées de 2011 à 2019 au CHU d'Amiens.....	41
Figure 15 : Évolution du nombre de greffes rénales effectuées entre 2011 à 2019 au CHU d'Amiens selon le type de donneur	41
Figure 16 : Diagramme de flux des patients, de l'évaluation initiale à l'analyse des données de l'étude	63
Figure 17 : Répartition de la population en fonction du sexe	64
Figure 18 : Répartition de la population en fonction de l'âge	65
Figure 19 : Nombre de médicaments quotidiens pendant l'IRT (avant la transplantation du rein, à la sortie après la transplantation du rein (M0), et quatre et 12 mois après la transplantation du rein (M4 et M12)).....	67
Figure 20 : Charge médicamenteuse en comprimé pendant ESRD (avant transplantation rénale, à la sortie après transplantation rénale (M0), et quatre et 12 mois après transplantation rénale (M4 et M12)).....	71
Figure 21 : Le MRCI pendant l'ESRD (avant la transplantation, à la sortie après la transplantation du rein (M0), et 4 et 12 mois après la transplantation (M4 et M12)).....	72

Figure supplémentaire 1 : Évolution du nombre de greffes rénales préemptives..... 91

Index des tableaux

Tableau 1 : Valeurs normales des marqueurs d'atteinte rénale	20
Tableau 2 : Stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations KDIGO.....	23
Tableau 3 : Catégories d'albuminurie et de protéinurie persistante selon les recommandations KDIGO.....	23
Tableau 4 : Listes des avantages et des inconvénients de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse.....	34
Tableau 5 : Liste des traitements de la supplémentation en fer	44
Tableau 6 : Liste des principales EPO dispensées dans le traitement de l'anémie.....	45
Tableau 7 : Liste des chélateurs calciques	47
Tableau 8 : Liste des chélateurs à base de sévélamer utilisés chez le patient en dialyse.....	47
Tableau 9 : Liste des autres chélateurs non calciques.....	48
Tableau 10 : Traitements de la supplémentation en vitamine D3.....	48
Tableau 11 : Autres traitements de la supplémentation en vitamine D	49
Tableau 12 : Médicaments disponibles dans le traitement de l'hyperparathyroïdie.....	50
Tableau 13 : Médicaments disponibles dans le traitement de l'hyperkaliémie	50
Tableau 14 : Traitement de l'hyperuricémie, prophylaxie à long terme	51
Tableau 15 : Traitement de l'hyperuricémie, crise de goutte aiguë	51
Tableau 16 : Avantages et inconvénients des principales classes d'antihypertenseurs chez le transplanté.....	53
Tableau 17 : Tableau simplifié pour le calcul du score MRCI.....	61
Tableau 18 : Répartition de la population en fonction du sexe.....	64
Tableau 19 : Répartition de la population en fonction de l'âge.....	64
Tableau 20 : Caractéristiques de la population étudiée	66
Tableau 21 : Les classes ATC les plus courantes au cours de l'ESRD (avant la transplantation de rein, à la sortie après la transplantation de rein (M0), et quatre et 12 mois après la transplantation de rein (M4 et M12).....	68
Tableau 22 : Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs à la sortie après une transplantation rénale (M0).....	70
Tableau 23 : L'évolution dans le temps des composantes du MRCI pendant l'ESRD (avant la transplantation du rein, à la sortie après la transplantation du rein (M0), et quatre et douze mois après la transplantation du rein (M4 et M12).....	72
Tableau 24 : Facteurs associés à un MRCI >37,5, 12 mois après la transplantation rénale	73

Tableau supplémentaire 1 : Patient ayant le MRCI le plus élevé à M12	92
Tableau supplémentaire 2 : Patient ayant le MRCI le plus faible à M12	93

I. Introduction

L'insuffisance rénale (IR) résulte de la destruction progressive et irréversible des reins entraînant une diminution plus ou moins importante de ses fonctions. Elle se traduit biologiquement par une augmentation de la créatinine et de l'urée dans le sang.

En 2017, la prévalence mondiale de la maladie rénale chronique (MRC) était estimée à 9,1%,¹ ce qui correspond à environ 700 millions de cas. Depuis 1990, une augmentation substantielle de l'incidence normalisée selon l'âge de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT) par une thérapie de remplacement rénal a été observée; la dialyse et la transplantation rénale ont augmenté respectivement de 43,1% et 34,4%.¹ Une étude récente a classé les patients vus par les néphrologues comme les plus complexes à gérer, compte tenu de la prévalence de la polypharmacie (au moins 5 médicaments/jour) et du grand nombre de comorbidités.² En effet, des études récentes sur des cohortes de patients atteints de MRC n'ayant pas atteint le stade terminal de la maladie ont signalé une prévalence élevée de polypharmacie.³⁻⁵ Parallèlement aux comorbidités et aux complications rénales, la charge de médicaments augmente fortement à mesure que la MRC progresse.⁴ En effet, les patients sous dialyse présentent non seulement un grand nombre de comorbidités mais également des complications spécifiques (telles que l'anémie, l'hyperkaliémie et les troubles minéraux et osseux) nécessitant des médicaments spécifiques (tels que des agents antianémiques, des chélateurs potassiques, des chélateurs du phosphate et des agents calcimimétiques). Diverses études ont trouvé des niveaux élevés de polypharmacie chez les patients en dialyse (de 10 à 12 médicaments par jour et par individu, en moyenne).⁶⁻⁸ Chez les receveurs d'une greffe de rein, les agents immunosuppresseurs sont combinés avec d'autres médicaments nécessaires pour gérer les comorbidités. La polypharmacie a été associée à une mauvaise qualité de vie chez les patients ayant subi une transplantation rénale réussie.⁹ Cependant, les données détaillées sur les changements au fil du temps dans la charge médicamenteuse et les types de médicaments utilisés par les patients atteints d'IRTT font défaut.

Le poids des médicaments peut être évalué de différentes manières ; il s'agit notamment du nombre de médicaments administrés et de la complexité des schémas thérapeutiques. Plusieurs outils validés et non spécifiques à la MRC pour calculer la complexité du régime médicamenteux ont été décrits dans la littérature.^{10,11} Certains de ces outils mesurent la complexité du régime médicamenteux dans des listes de médicaments codées sur papier et ont déjà été appliqués à diverses populations, y compris les patients atteints de maladies

chroniques,¹² et les personnes âgées.¹³ Cependant, un outil spécifique pour les patients en IRTT n'est pas disponible. La complexité du régime médicamenteux est l'un des principaux déterminants de la non-observance des médicaments chez les patients atteints de maladie chronique,^{12,14,15} et la non-adhérence aux immunosuppresseurs chez les transplantés rénaux est un facteur négatif majeur pour la survie du greffon.¹⁶ A notre connaissance, la complexité du régime médicamenteux chez les transplantés rénaux n'a pas été évaluée auparavant avec un outil validé.

Par conséquent, l'objectif de la présente étude était de quantifier les changements au fil du temps du poids des médicaments sur ordonnance et de la complexité du régime médicamenteux chez les patients atteints d'IRT traités par dialyse avant la transplantation rénale, à la sortie d'hospitalisation pour transplantation rénale (M0), et 4 mois (M4) et 12 mois (M12) après leur transplantation.

II. La maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence de marqueurs de lésions rénales et/ou la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m², constatée à deux reprises à plus de 3 mois d'intervalle.^{17,18}

1. Diagnostic de la maladie rénale chronique

Afin de ralentir au maximum la progression et retarder le recours à la transplantation rénale, il est important de dépister le plus tôt possible l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Cependant le diagnostic précoce reste très difficile dans la mesure où cette IR peut rester longtemps asymptomatique. Les symptômes cliniques n'apparaissent environ que lorsque près de 50% du parenchyme rénal est détruit,¹⁹ et dans certains cas aucun signe clinique n'apparaît jusqu'à un DFG inférieur ou égal à 15 mL/min/1,73 m².

Dans ce sens, afin de limiter la prise en charge tardive, si le patient est à risque de développer une maladie rénale, que ce soit lié à ses antécédents familiaux ou à une pathologie sous-jacente, il est important de surveiller sa fonction rénale une fois par an.

1.1. Affirmer l'insuffisance rénale

Dans un premier temps, le dépistage de l'IR est biologique, il consiste à réaliser une prise de sang et une analyse d'urine. La prise de sang permet le dosage de la créatininémie (créatinine sanguine) et l'estimation du DFG, tandis que l'analyse urinaire permet de détecter une éventuelle protéinurie (présence de protéines dans les urines).

La créatinine sanguine est un déchet produit par le corps, filtrée par les reins et éliminée dans les urines. Si les reins ne fonctionnent pas correctement, la créatinine est moins bien éliminée et elle s'accumule dans le sang : son taux sanguin augmente.

Tableau 1 : Valeurs normales des marqueurs d'atteinte rénale

Marqueurs biologiques	Valeurs biologique normale
Créatininémie	Homme : 80 à 110 µM/l (9 à 13 mg/l) Femme : 60 à 90 µM/l (7 à 10 mg/l)
Protéinurie/24h	> 500 mg/24 heures
Rapport protéinurie/créatininurie	>50 mg/mmol (environ 500 mg/g)
Microalbuminurie	>30 mg/24 heures Et sévère si > 700 mg/24 heures
Rapport albuminurie/créatininurie	> 30 mg/mmol Et sévère si > 70 mg/mmol
Hématurie	GR > 10/mm ³ ou 10 000/ml (après avoir éliminé une cause urologique)
Leucocyturie	GB >10/mm ³ ou 10 000/ml (en l'absence d'infection)

Détermination du DFG

Le DFG correspond au volume de plasma filtré par les reins par unité de temps, exprimé en mL/min/1,73m². Sa corrélation avec le nombre de néphrons fonctionnels fait de lui un bon marqueur quantitatif de la fonction rénale.

La méthode de référence pour mesurer le DFG repose sur l'administration de substances dites exogènes telles que l'inuline, l'iohexol ou des radiopharmaceutiques qui ne sont ni métabolisées, ni sécrétées, ni réabsorbées par les tubules rénaux. Ces techniques sont lourdes, coûteuses, et relèvent de situations cliniques particulières. Le niveau de fonction rénale est donc classiquement estimé à partir d'équations se basant sur la créatinine sérique (=créatininémie) et certaines caractéristiques du patient.

- Équation Cockcroft et Gault (CG)

Proposée par Donald W. Cockcroft et Henry Gault en 1976,²⁰ la formule de Cockcroft et Gault (CG) permet d'estimer la clairance de la créatinine (étant elle-même une approximation du DFG). Elle prend en compte, en plus de la créatininémie du patient, son poids et son âge.

$$Cl_{Cr}(\text{Homme}) = 1,23 \times \frac{\text{Poids}(Kg) \times (140 - \text{Age})}{\text{Créatininémie}(\mu\text{mol}/L)}$$

$$Cl_{Cr}(\text{Femme}) = 1,04 \times \frac{\text{Poids}(Kg) \times (140 - \text{Age})}{\text{Créatininémie}(\mu\text{mol}/L)}$$

Cependant, bien que cette formule reste très largement utilisée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments, la formule CG a été élaborée en prenant en compte une technique de dosage de la créatininémie non standardisée (méthode de Jaffé), basée sur la colorimétrie, pour laquelle de nombreuses interférences ont été décrites engendrant alors une imprécision et une certaine variabilité. Par ailleurs, la prise en compte de l'âge de l'individu dans l'estimation de la clairance de la créatinine peut conduire à une sous-estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé.

Depuis 2012, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'évaluer en pratique la fonction rénale en utilisant l'estimation du débit de filtration glomérulaire, calculée à partir de la créatininémie.²¹

- Formule Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration (CKD-EPI)

Développée en 2009, la formule CKD-EPI²² reste l'équation la plus précise et la plus utilisée en clinique de routine pour estimer le DFG d'un patient. Cette formule est recommandée pour le diagnostic et le suivi de la MRC. En effet, cette équation a montré la meilleure performance dans l'estimation de la fonction rénale des patients.^{18,22} Elle inclut dans son calcul la créatininémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique. A la différence de la formule de CG, elle n'inclue pas le poids du patient, mais prend en compte son origine. Le DFG estimé est donc normalisé à une surface corporelle standard de 1,73 m² permettant la comparaison de DFG entre patients.

$$DFGe = 141 \times \min\left(\frac{\text{Créatininémie} \times 0,885}{\kappa, 1}\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{Créatininémie} \times 0,885}{\kappa, 1}\right)^{-1,209} \times 0,993^{Age} \\ \times (1,018 \text{ si femme}) \times (1,21 \text{ si personne de couleur noire})$$

- DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min/1,73 m²
- Créatininémie : Créatinine sérique en µmol/L
- κ: 61.9 (femmes) ou 79.6 (hommes)
- α: -0.329 pour les femmes ou -0.411 pour les hommes
- min : indique la valeur minimum de $\frac{\text{Créatininémie} \times 0,885}{\kappa, 1}$ ou 1
- max : indique la valeur maximum de $\frac{\text{Créatininémie} \times 0,885}{\kappa, 1}$ ou 1
- Âge : en années

- Formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)^{23,24}

Élaborée en 1999,²⁴ puis simplifiée en 2000 par Levey,²⁵ la formule MDRD est issue de l'étude *Modification of diet in renal disease*, menée pour évaluer l'effet d'un régime pauvre en protéines sur la progression de la maladie rénale.

Tout comme la formule CKD-EPI, la formule MDRD estime le DFG en mL/min/1,73 m².

Actuellement, chez le transplanté rénal, la formule MDRD reste la formule à utiliser, CKD-EPI n'étant pas plus performante dans cette population.²⁶

$$DFG - MDRD = 186,3 \times \text{créatininémie}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \\ \times (1,21 \text{ si origine africaine})$$

- DFG – MDRD : Débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min/1.73 m²
- Créatininémie : Créatinine sérique en mg/dL
- Âge : en années

1.2. Affirmer le caractère chronique

La seconde étape de la démarche diagnostique d'une MRC consiste à affirmer le caractère chronique afin de la différencier d'une insuffisance rénale aiguë (IRA).

En effet, comme dit précédemment, par définition, il faut que l'IR soit présente depuis plus de 3 mois et qu'elle soit irréversible.

On se base également sur les facteurs de risque et comorbidités comme :

- L'anamnèse : l'existence d'antécédents familiaux de néphropathies, d'antécédents de diabète ou d'hypertension.
- L'aspect morphologique des reins : reins de petite taille, contours bosselés, la présence de kyste, l'agénésie rénale unilatérale ou bilatérale.
- Les autres complications biologiques retrouvées : présence d'une anémie (secondaire à un défaut de production de l'érythropoïétine (EPO) par les reins), d'une hypocalcémie (secondaire à une carence en vitamine D active par défaut d'hydroxylation rénale).

1.3. Préciser le stade de la maladie rénale chronique

La détermination du stade de la MRC permet d'adapter la prise en charge (Tableau 2). Deux guides de recommandations pour la pratique clinique de la MRC sont disponibles, l'un publié en France par la HAS en 2012,¹⁷ l'autre aux États-Unis publié en 2012 par les *Kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO).¹⁸ Les recommandations KDIGO constituent la mise à jour des *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI, 2002).^{27,28}

Dans ces deux guides la classification est très comparable. Elles reposent sur de nombreux critères basés sur la sévérité, le diagnostic, le traitement et le pronostic. Connaître la sévérité de la MRC est indispensable pour constituer un outil pronostique permettant d'établir un plan d'action individualisé.

Tableau 2 : Stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations KDIGO

Stade	Valeur de DFG estimé (mL/min/1,73m ²)	Définition
1	≥90	Lésions rénales* avec DFGe normal ou élevé
2	60-89	Lésions rénales* avec DFGe légèrement diminué
3A	45-59	MRC modérée avec DFGe légèrement à modérément diminué
3B	30-44	MRC modérée avec DFGe modérément à sévèrement diminué
4	15-29	MRC avancée avec DFGe sévèrement diminué
5	<15	MRC terminale

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; MRC : maladie rénale chronique

*En l'absence de marqueurs d'atteinte rénale, les stades 1 et 2 ne vérifient pas la définition de la MRC.

D'après KDIGO 2012¹⁸

Tableau 3 : Catégories d'albuminurie et de protéinurie persistante selon les recommandations KDIGO

Mesures	Catégories		
	A1 : Ratio normal ou légèrement augmenté	A2 : Ratio modérément augmenté	A3 : Ratio sévèrement augmenté
ACR (mg/mmol) (mg/g)	< 3 < 30	3 – 30 30 – 300	> 30 > 300
PCR (mg/mmol) (mg/g)	< 15 < 150	15 – 50 150 – 500	> 50 > 500
Bandelette urinaire	Négative ou traces	Traces à +	+ ou plus

ACR : Ratio albuminurie/créatininurie ; PCR : Ratio protéinurie/créatininurie.

D'après KDIGO 2012¹⁸

Le système de classification ci-dessous (Figure 1) repose sur un modèle conceptuel de progression des maladies rénales avec, à chaque stade, un risque variable de progression vers soit le stade suivant, soit une complication cardiovasculaire ou le décès.

En effet, dans cette grille, le DFGe (Tableau 2) et l'albuminurie (Tableau 3) sont les deux principaux prédicteurs de progression, avec un effet indépendant et additif, permettant une véritable gradation du risque de progression.

				Catégories d'albuminurie		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30 – 300 mg/g 3 – 30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Stades de la MRC selon le DFGe (mL/min/1.73m ²)	1	Normal ou élevé	≥90			
	2	Légèrement diminué	60 – 89			
	3A	Légèrement à modérément diminué	45 – 59			
	3B	Modérément à sévèrement augmenté	30 – 44			
	4	Diminution importante	15 – 29			
	5	Défaillance rénale	<15			

Vert: Risque faible de progression (en l'absence de marqueurs d'atteinte rénale), **Jaune**: Risque modéré de progression ; **Orange** : Risque élevé de progression ; **Rouge** : Risque très élevé de progression.
D'après KDIGO 2012¹⁸

Figure 1 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique à partir de KDIGO

2. Épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale

L'insuffisance rénale terminale (IRT) est définie par la mise en place d'un traitement de suppléance rénale, la dialyse ou la transplantation rénale. Pour obtenir davantage de données épidémiologiques en termes de prévalence et d'incidence au stade terminale traité de la MRC, des registres ont été mis en place.

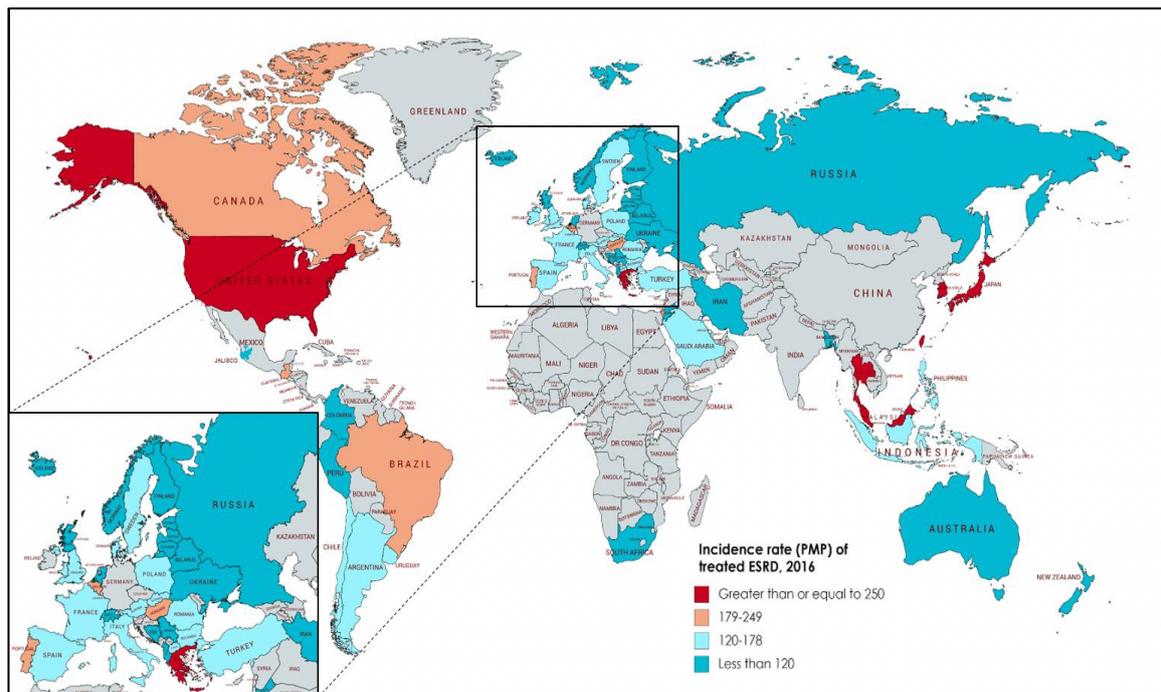
Le principe de ces registres repose sur l'enregistrement systématique et le suivi des patients atteints d'IRT traitée (IRTT, dialysés ou transplantés) dans une région définie (échelle régionale, nationale ou internationale)

2.1. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée dans le monde

C'est en Europe, en 1964, que le premier registre a été développé, l'*European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)*.^{29,30} Par la suite, plusieurs pays ont développé leur registre, ainsi, en 2018, 79 pays possédaient un registre de patients en IRTT, permettant la réalisation de comparaisons internationales, notamment faites par le United States Renal Data System (USRDS).³¹

Incidence

Les prévalences et les incidences de l'IRTT diffèrent considérablement selon les pays (Figure 2).



D'après l'USRDS³⁵

Figure 2 : Variations géographiques du taux d'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée (taux par million d'habitants), par pays, en 2016

Concernant l'incidence, en 2016, on constate qu'elle est la plus élevée à Taiwan avec 493 par million d'habitants (pmh), loin devant les États-Unis (2^{ème} du classement) avec 378 pmh. A l'inverse, l'incidence la plus basse est retrouvée en Afrique du Sud avec 22 pmh.

Prévalence

Concernant la prévalence, en 2016, Taiwan reste à la première place du classement avec 3392 pmh, cette fois-ci loin devant le Japon (2^{ème} du classement) avec 2599 pmh et les États-Unis (3^{ème} du classement) avec 2192 pmh. A l'inverse, la prévalence la plus basse est retrouvée au Bangladesh avec 117 pmh.

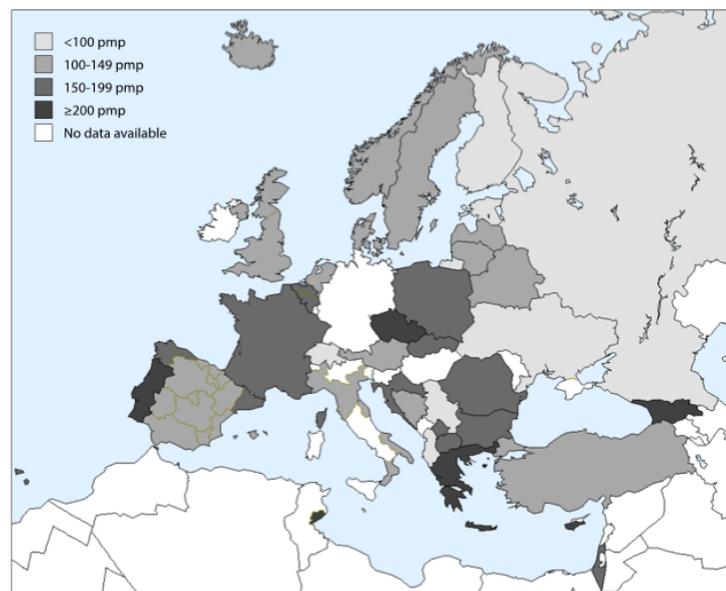
La France se situe tout de même en haut du classement, à la 15^{ème} place, (4^{ème} pays européen) avec 1278 pmh.

2.2. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en Europe

Au niveau européen, la prévalence et l'incidence de l'IRTT restent également très hétérogène.

Incidence

D'après le registre de l'ERA-EDTA,^{29,30} c'est en Ukraine que l'on retrouve la valeur la plus basse à 37 pmh et en Grèce que l'on retrouve la valeur la plus haute avec 252 pmh.³⁰



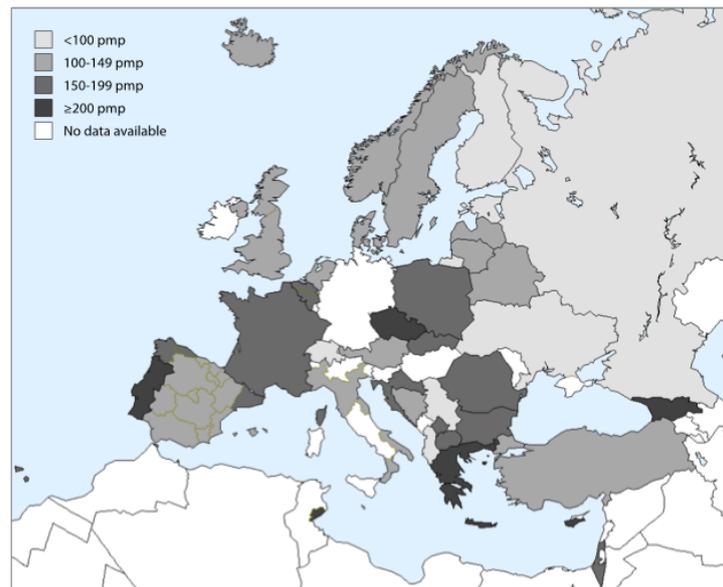
D'après le registre de l'ERA-EDTA³⁴

Figure 3 : Incidence par million d'habitants par pays / région, non corrigée

Prévalence

Concernant la prévalence, on retrouve une nouvelle fois en bas du classement l'Ukraine avec 210 pmh. A l'inverse, c'est le Portugal qui possède la valeur la plus haute avec 1965 pmh.

L'écart de prévalence entre les pays développés versus les pays en voie de développement reflète probablement une difficulté d'accès aux soins (parfois trop chers, trop éloignés géographiquement...) et une insuffisance d'allocation des ressources aux traitements de supplémentation de la fonction rénale.



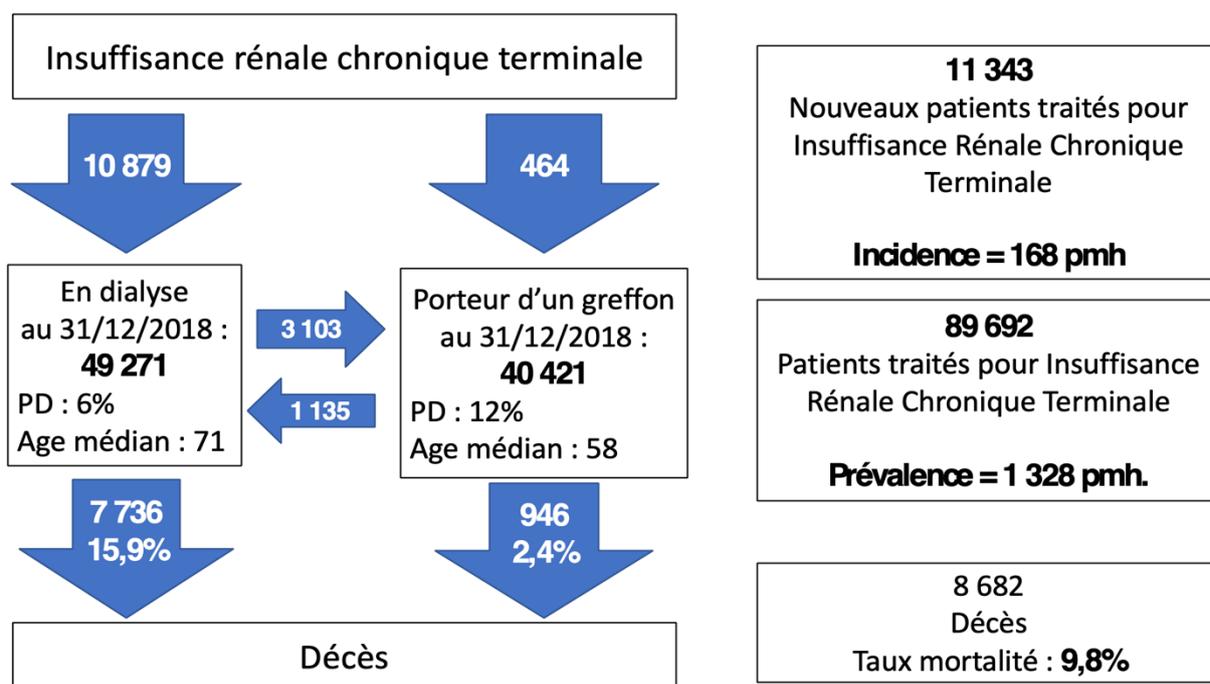
D'après le registre de l'ERA-EDTA³⁴

Figure 4 : Prévalence par million d'habitants par pays / région, non corrigée

2.3. Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en France

En France, l'épidémiologie de l'IRTT telle qu'elle est définie par l'instauration d'un traitement de suppléance rénale est très bien documentée, à la différence de la MRC qui reste difficilement appréciable.

En effet, il est possible, depuis 2003, par l'intermédiaire du Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN),³² de connaître réellement le nombre de patients qui reçoivent un traitement de suppléance à la défaillance rénale, mais lorsque les patients atteignent ce stade sans être dialysés et/ou sans être transplantés, ils ne sont pas comptabilisés. Ainsi, les données épidémiologiques concernent principalement les patients atteints d'IRTT.



PD : dialyse péritonéale. Pmh : par million d'habitants. D'après le rapport annuel REIN 2018³³

Figure 5 : Thérapie de substitution rénale pour l'insuffisance rénale terminale en 2018 en France

Incidence

En 2018, 11 343 nouveaux patients ont débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour une IRT, soit une incidence globale de 168 pmp (dialyse : 161 pmp et transplantation préemptive : 7 pmp).

Entre 2012 et 2018, l'incidence globalisée standardisée de l'IRTT a augmenté de 0,5 % par an. En 2016, on notait pour la première fois une diminution de 2,4 % (plus importante chez les femmes que chez les hommes et concernant principalement la tranche d'âge 45-64 ans et l'hémodialyse), puis une augmentation en 2017 et de nouveau une diminution de 3% en 2018.

Prévalence

Au 31 décembre 2018, 89 692 patients étaient traités pour une IRT en France, 55% sous dialyse et 45% avec une transplantation rénale fonctionnelle. La prévalence brute globale était de 1 328 pmp. Cependant, cette dernière était sujette à des variations régionales, car 9 régions dont 5 en outre-mer se trouvaient au-dessus du taux national.

Pour exemple, si on regarde le rapport des prévalences standardisées sur l'âge et le sexe des patients greffés/patients dialysés, on constate que ce dernier est supérieur à 1 en Basse-

Normandie, Bretagne, Franche-Comté, Pays-de-la-Loire, Rhône-Alpes et Poitou-Charentes, mais inférieur à 0,7 en Picardie, Alsace, Corse ou inférieur à 0,4 dans les régions d'outre-mer. Ce rapport reflète en partie le dynamisme de la greffe rénale dans certaines régions. Il ne traduit pas obligatoirement des différences de pratiques indépendantes de l'état clinique car ce rapport ne tient pas compte des caractéristiques cliniques des patients.

Pour exemple, à partir des chiffres de 2015, disponible dans le rapport REIN de 2018³³, on constate que le taux d'incidence de l'IRT dans le département de la Somme est significativement inférieur à la moyenne nationale.

IV. Les traitements de suppléance de la défaillance rénale

En cas d'IRT, les reins ne peuvent plus assurer leur fonction d'élimination et d'épuration, il est donc nécessaire de recourir à un traitement permettant d'assurer ces fonctions. Le but est d'éliminer les molécules indésirables en concentration excessive ainsi que l'eau en excès dans l'organisme.

Plusieurs traitements de suppléance peuvent être proposés aux patients selon la situation clinique et les comorbidités de ce dernier : l'épuration extrarénale avec deux variantes, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, ou la transplantation rénale.

1. Épuration extrarénale

1.1. L'hémodialyse

L'hémodialyse est aujourd'hui la technique la plus utilisée en France, elle concerne 88% des personnes dialysées.

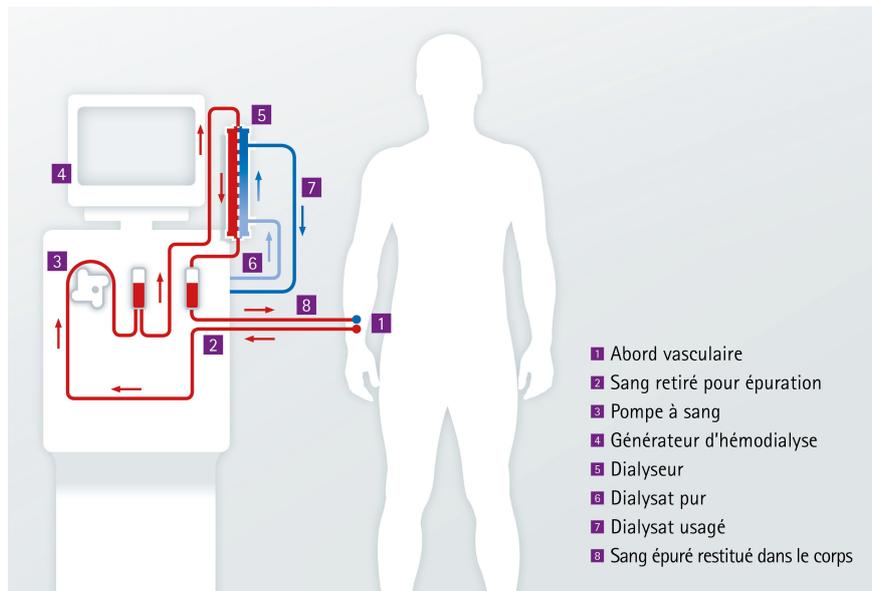
Le principe consiste à suppléer les reins déficients en « nettoyant » (épurant) le sang plusieurs fois par semaine par le biais d'un circuit de circulation extracorporelle.

Technique

L'hémodialyse consiste donc à mettre en contact le sang du patient, avec un liquide stérile (le dialysat) dont la composition est proche de celle du plasma au travers d'une membrane artificielle qui sert de filtre (le dialyseur).

L'appareillage d'hémodialyse comprend (Figure 6) :

- Un circuit pour le sang, doté d'une pompe qui aspire le sang et le renvoie dans le corps une fois nettoyé ;
- Un générateur qui produit un liquide stérile, dont la composition est adaptée au corps humain, le dialysat ;
- Entre les deux, un petit cylindre correspondant à la membrane artificielle servant de filtre, le dialyseur.



D'après BBraun³⁴

Figure 6 : Circuit extracorporel d'hémodialyse

Le sang va être extrait puis réintégré au corps du patient, via la fistule artério-veineuse.

Les séances d'hémodialyse durent entre 2 et 8 heures, soit de façon quotidienne, soit la plupart du temps 3 fois par semaine. L'hémodialyse peut être réalisée à domicile, en unité d'autodialyse, en unité de dialyse médicalisée, ou en centre au sein d'un établissement de santé.

Les vaisseaux sanguins ne sont pas adaptés pour ce traitement en raison des difficultés d'accès ou de pression trop basse, c'est pourquoi il est nécessaire, au préalable des séances, de mettre en place une voie d'abord vasculaire capable de supporter la dialyse.

Il existe deux types de voies possibles :

- Une fistule artério-veineuse (FAV) créée par voie chirurgicale (Figure 7) ;
- Un cathéter tunnelisé dont une des extrémités est placée dans une veine tandis que l'autre ressort sur la peau (Figure 8).

Fistule artério-veineuse

Une FAV est une anastomose réalisée de manière chirurgicale, entre une veine et une artère (Figure 7) afin d'augmenter de façon significative le débit sanguin et la pression dans la veine. Sous la pression sanguine de l'artère, la veine va se dilater afin d'augmenter son calibre, mais aussi épaissir sa paroi pour la rendre plus résistante, capable de soutenir les nombreuses séances hebdomadaires. En règle générale, les FAV sont créés sur le membre supérieur non-dominant. La FAV est l'accès vasculaire de référence en hémodialyse.

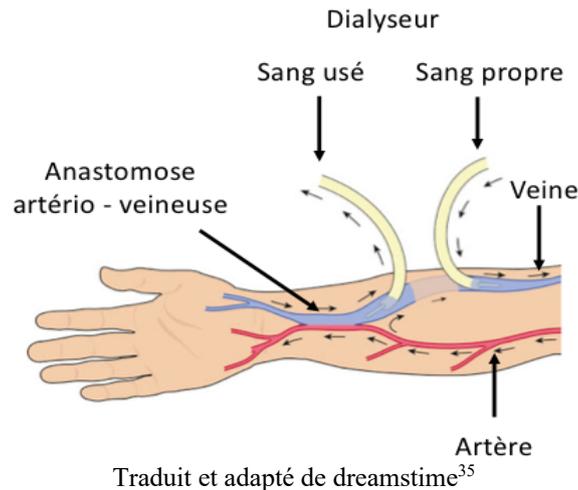


Figure 7 : Fistule artério-veineuse pour hémodialyse

Cathéter tunnelisé

Lorsque la FAV n'est pas encore fonctionnelle ou mise en place par le chirurgien, le cathéter tunnelisé constitue l'autre accès vasculaire pour l'hémodialyse (Figure 8). Bien que plus facile d'accès et ne nécessitant pas de ponctionner le patient lors des séances de dialyse, des conditions d'asepsie rigoureuse doivent être respectées pour éviter le risque d'infection.

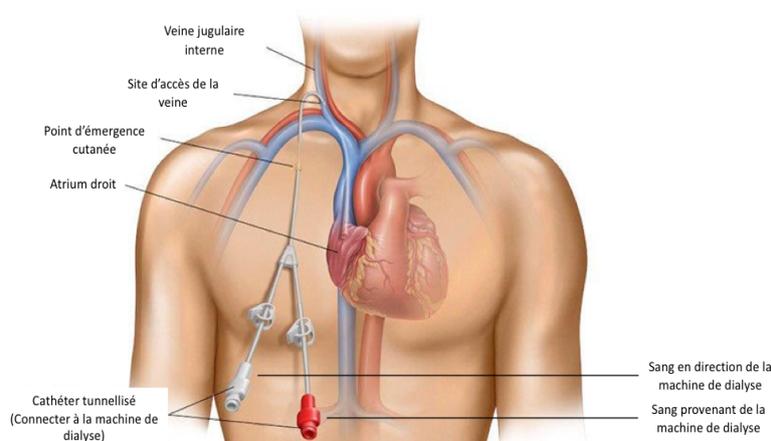


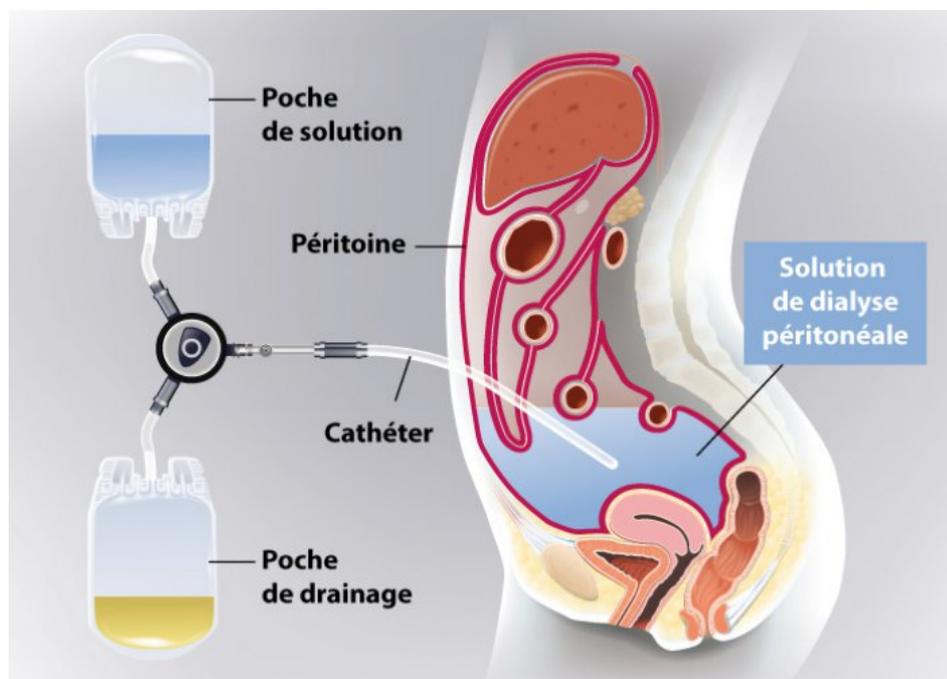
Figure 8 : Cathéter tunnelisé pour séance hémodialyse

1.2. La dialyse péritonéale (DP)

La dialyse péritonéale est une technique d'épuration extra-rénale intracorporelle qui utilise le péritoine (fine paroi qui entoure les organes abdominaux) comme membrane de dialyse. A la différence de l'hémodialyse, les échanges se passent dans l'abdomen, à l'intérieur du corps et non pas à l'extérieur du corps dans une machine (Figure 9).

Le principe s'appuie sur la perméabilité du péritoine avec un phénomène de diffusion et d'ultrafiltration : les déchets sanguins traversent la membrane semi-perméable du péritoine pour rejoindre le dialysat introduit dans la cavité péritonéale.

L'apport du dialysat est possible grâce à un cathéter placé dans le cul de sac de Douglas.



D'après le centre de néphrologie du Lez³⁷

Figure 9 : Cathéter de dialyse péritonéale

Technique

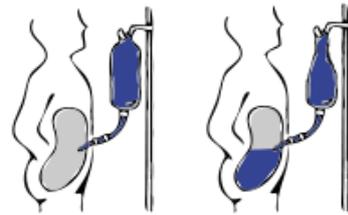
Un liquide artificiel, le dialysat, est introduit dans la cavité péritonéale en contact direct avec les deux feuillets du péritoine (Figure 9).

Le dialysat va permettre de capter les déchets à éliminer présents dans le plasma sanguin ainsi que le surplus d'eau sous la dépendance de deux phénomènes physiques différents : la diffusion et l'ultrafiltration.

Cette technique comporte 3 grandes étapes :

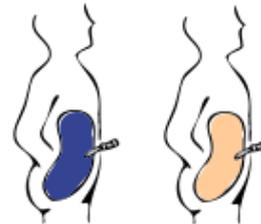
1) Le remplissage

- Branchement de la poche de dialysat au cathéter du patient.
- Infusion du dialysat dans la cavité péritonéale.



1) La stase

- Le dialysat reste dans la cavité péritonéale pendant un temps donné.
- Les éléments à épurer sont captés par le dialysat.



1) Drainage du liquide

- Vidange complète de la cavité péritonéale



Deux méthodes de dialyses péritonéales existent :

➤ La méthode par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)

Il s'agit de la méthode la plus courante, mais aussi la plus contraignante pour le patient. Elle nécessite d'être renouvelée plusieurs fois par jour selon les protocoles : en général le matin, en milieu de journée et le soir. En effet, à chaque cycle, la solution de dialyse doit rester en contact du péritoine au moins 3 à 4 heures.

➤ La méthode par dialyse péritonéale automatisée (DPA)

La dialyse péritonéale automatisée est une technique qui se pratique la nuit à l'aide d'une machine appelée le cycleur. La machine s'occupe de gérer les différents temps de remplissage, de stase et de drainage selon une programmation définie. En effet, la machine calcule les quantités de solutions injectées et de dialysat drainées, pour synchroniser les échanges et contrôler la durée. Pour le patient, cette technique ne nécessite plus de changement manuel des poches, le cycleur s'en occupe automatiquement pendant son sommeil.

1.3. Avantages et inconvénients des deux types de dialyse

Tableau 4 : Listes des avantages et des inconvénients de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse

		Dialyse péritonéale	Hémodialyse
Avantages	Médicaux	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien de la diurèse - Pas d'anticoagulant - Meilleure tolérance cardio-vasculaire - Variations plus douces de pression et de poids - Fluctuation moins importante de la volémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité prouvée - Sécurité prouvée
	Psycho-sociaux	<ul style="list-style-type: none"> - Préserver une activité professionnelle et une vie sociale 	
	Qualité de vie ^{38,39}	<ul style="list-style-type: none"> - Le patient dispose d'une plus grande liberté pour organiser sa vie selon ses horaires. - Possibilité de se brancher quand il le souhaite 	
Inconvénients	Médicaux	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'inflammation et d'infection du péritoine - Risque d'hypercholestérolémie - Risque d'obésité (absorption rapide des sucres) - Nécessite une formation (en général d'une semaine) pour comprendre le fonctionnement de la machine 	<ul style="list-style-type: none"> - Restrictions diététiques (limiter les protéines, le sel, le potassium et le phosphore) - Restriction hydrique à 500 ml + l'équivalent de la diurèse quotidienne - Arrêt progressif de la diurèse en quelques semaines ou mois.
	Psycho-sociaux	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement quotidien - Le patient a le sentiment d'avoir fait entrer la maladie au sein de son domicile. - Image du corps altéré par le cathéter qui sort du corps - Le volume du matériel et des consommables à stocker est important 	<ul style="list-style-type: none"> - Séances longues (3 à 4 heures) - Arrêt progressif de son activité professionnelle
	Qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> - Hygiène stricte et rigoureuse - Installation et coûts : des travaux sont parfois nécessaires - Le cathéter externe permanent provoque un inconfort : douleurs, gênes pour l'habillement, la toilette, ou les relations sexuelles. 	<ul style="list-style-type: none"> - La fréquence des séances de dialyse est souvent vécue comme une entrave à la liberté - Nécessité de se déplacer au centre

D'après la HAS⁴⁰. Et Zellweger M et al.⁴¹

2. Transplantation rénale

La transplantation rénale consiste à remplacer le rein malade par un nouveau rein prélevé sur un donneur vivant ou décédé. Elle reste aujourd'hui le meilleur traitement contre l'IRC en termes de qualité de vie, de durée de résultat et de coût.

2.1. Historique : les premiers pas de la transplantation rénale

Dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, suite au développement des connaissances de la fonction rénale, émerge une nouvelle spécialité : la néphrologie. Jean Hamburger, pionnier en la matière, crée un service de néphrologie à l'Hôpital Necker en 1951. C'est dans ce service qu'en 1952, a lieu la première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant apparenté. Cette greffe a un succès relatif puisqu'elle mène à la défaillance du greffon après 22 jours et au décès du jeune patient, malgré un traitement immunosuppresseur à base de cortisone.

Joseph Murray, américain, réalisa en 1954 la première transplantation rénale réussie au monde, en la pratiquant sur des jumeaux monozygotes. En 1959, il réussit la première allogreffe et en 1962 réalisa la première transplantation d'un rein de cadavre, grâce notamment au développement des traitements immunosuppresseurs, indispensables à la survie des greffons et des receveurs.

2.2. Indication et contre-indications

2.2.1. Indication

La transplantation rénale peut être envisagée chez tous patients avec une maladie rénale chronique de stade 5, qu'ils soient déjà en dialyse ou non (on parle alors de greffe préemptive). Cependant, pour accéder à la transplantation, le patient doit en exprimer la volonté. Il est nécessaire de s'assurer que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés, et qu'il n'y ait pas de contre-indication (CI).

Les recommandations de la HAS prévoient une inscription anticipée sur la liste de tous les patients avec une MRC évolutive de stade 4 nécessitant un traitement de suppléance dans les 12 à 18 prochains mois, ou avec une MRC de stade 5 ($DFG < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) non encore dialysés. Dans le cas où le patient est déjà dialysé, il doit être inscrit dans les 3 mois après la première dialyse.⁴²

2.2.2. Contre-indications

Il est justifié de ne pas orienter les patients vers une équipe de transplantation dans les cas où l'espérance de vie est limitée, c'est-à-dire :

- Les patients âgés de plus de 85 ans ;
- Les patients atteints de cancer ou d'hémopathie maligne requérant un traitement, non en rémission ;
- Les patients atteints de troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou troubles psychiatriques chroniques non suivis, nécessitant des soins psychiatriques.
- Les patients ayant une dépendance à l'alcool et/ou une addiction aux drogues dures sans projet de sevrage.
- Une obésité morbide définie par un IMC > 50 kg/m².

Mais aussi dans le cas où les comorbidités entraînent un risque anesthésique trop élevé telles que :

- Les comorbidités cardiovasculaires rendant incompatible l'anesthésie générale,
- Les comorbidités respiratoires sévères rendant incompatible l'anesthésie générale (insuffisance respiratoire chronique sévère avec PaO₂ < 60 mmHg à l'état basal et/ou oxygénothérapie au long cours, fibrose pulmonaire sévère, traitements par ventilation mécanique au long cours, hypertension artérielle pulmonaire idiopathique sévère).

Il est toujours indispensable avant la transplantation d'évaluer le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie.

De plus, les critères d'évaluation sont réexaminés annuellement par le néphrologue afin de vérifier si les comorbidités sont toujours présentes et envisager la transplantation si la situation évolue favorablement.

2.3. Circuit de transplantation

2.3.1. Transplantation de donneur vivant

De son vivant, une personne majeure peut, s'il le souhaite et si son état de santé le permet, donner un rein, une partie de son foie ou une partie du poumon (un lobe pulmonaire).

Elle manifeste sa volonté auprès de l'hôpital qui procédera à des examens médicaux, et qui par la suite mettra en relation la personne avec le tribunal de grande instance le plus proche, pour

exprimer son consentement libre. Enfin, le prélèvement est autorisé ou non par un comité d'experts indépendants.⁴³

Dans le cas de la greffe de rein, le donneur vivant peut être le père ou la mère et, par dérogation, un fils ou une fille, un frère ou une sœur du receveur, son conjoint, ses grands-parents, oncles ou tantes, cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père et de la mère.

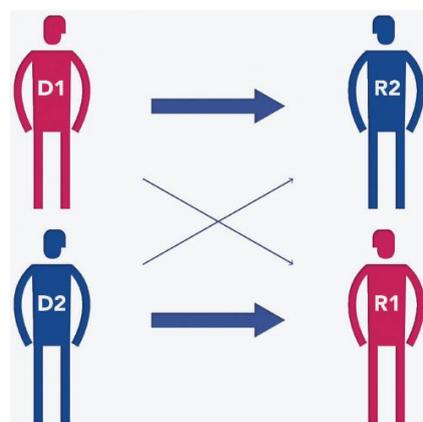
Il peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur, ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

De plus, depuis la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 et son décret d'application paru en septembre 2012,⁴⁴ il est possible de réaliser un don croisé.

Le don croisé permet d'augmenter les chances et le nombre de donneurs lorsque le proche qui souhaite donner n'est pas compatible avec le patient.

D'un côté, nous avons un donneur D1 (un père) qui souhaite donner un rein à sa fille (le receveur R1), mais celui-ci n'est pas compatible avec elle. Et d'un autre côté, nous avons un donneur D2 (un mari) qui souhaite donner à sa femme (le receveur R2) mais n'est pas non plus compatible avec elle. Dans ce cas, on regarde si le donneur D1 est compatible avec le receveur R2 et si le donneur D2 est compatible avec le receveur R1 et s'il y a une compatibilité, il est possible de réaliser une greffe (Figure 10).

Le don croisé repose sur le principe d'anonymat. Chaque donneur des deux paires accepte de donner un rein à un receveur anonyme pour permettre à son proche d'accéder à une greffe. Chaque receveur accepte également de recevoir un rein d'un donneur anonyme.



D'après l'Agence de la Biomédecine⁴⁵

Figure 10 : Schéma expliquant le don croisé

2.3.2. Transplantation de donneur décédé

Pour les patients qui n'ont pas de donneur vivant dans leur entourage, ou qui ne souhaitent pas recourir à ce type de don, la seule alternative possible est le recours à un greffon provenant d'un donneur décédé.

Pour cela, il existe deux types de donneurs décédés :

➤ Les donneurs décédés en état de mort encéphalique (DDME)

Il s'agit d'une forme rare de décès qui ne concerne qu'un décès sur mille et survient le plus souvent à la suite d'un traumatisme crânien ou d'un accident vasculaire cérébral. Il conduit en quelques heures à la destruction totale et irréversible des fonctions de l'encéphale, à savoir, le cervelet et le tronc cérébral.

Dans le cas d'un don à partir d'un donneur en état de mort encéphalique, on continue de maintenir artificiellement pendant quelques heures après le décès, l'activité cardiaque et la respiration. Les organes continuent d'être irrigués en sang et en oxygène, le temps de l'autorisation et la réalisation de prélèvement.

➤ Les donneurs décédés suite à un arrêt cardiaque (DDAC)

Depuis le décret 2055-949 du 2 août 2005,⁴⁶ il est possible de prélever un organe sur une personne décédée en arrêt cardiaque et respiratoire persistant. Avant 2005, les donneurs d'organes en France étaient majoritairement des donneurs en état de mort encéphalique (DEME, 90 %). Cependant, le prélèvement doit être réalisé dans des conditions techniques très précises et le plus rapidement possible, car en l'absence d'activité cardiaque les organes se détériorent.

2.4. Épidémiologie de la transplantation rénale

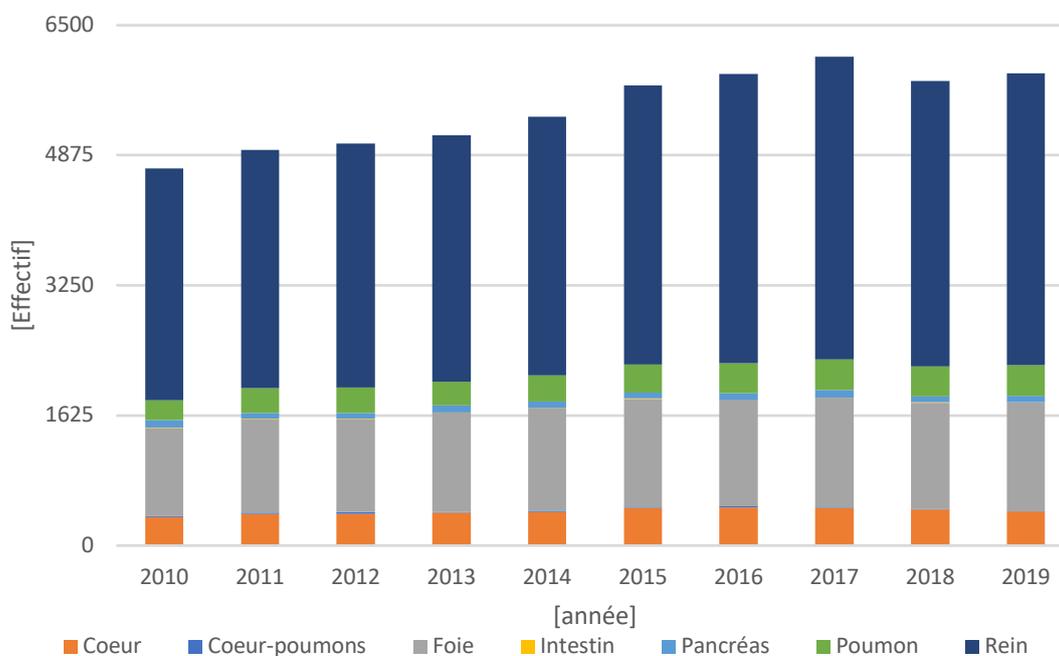
2.4.1. Place de la transplantation rénale en Europe

En ce qui concerne le nombre de transplantations rénales réalisées en Europe en 2017, la France se situe à la première place (3 757 transplantations), devant la Turquie (3 342 transplantations) et l'Espagne (3 269 transplantations).³⁰

2.4.2. Évolution du nombre de greffes rénales en France

Depuis de nombreuses années, la greffe rénale reste la plus fréquente et la plus fiable.

En 2019, 5 901 greffes d'organes, dont 3 643 greffes rénales, ont été réalisées en France soit une légère reprise de 1,6% (+95 greffes) par rapport à l'année précédente mais toujours en recul de 4,9% par rapport à l'année 2017 (-204 greffes) (Figure 11).⁴⁷



D'après le rapport de l'agence de la biomédecine d'Octobre 2020⁴⁷

Figure 11 : Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2010 à 2019 en France

Un nombre total qui reste bien au-dessus des 5 700 greffes par an comme le prévoyait le contrat d'objectifs et de performance (COP) de 2012 à 2017,⁴⁸ mais qui reste bien en dessous des nouveaux objectifs du COP de 2017 – 2021,⁴⁹ qui fixent à 7 800 le nombre total de greffes, dont 1000 le nombre de greffes rénales à partir de donneur vivant par an d'ici 2021 (Figure 12).

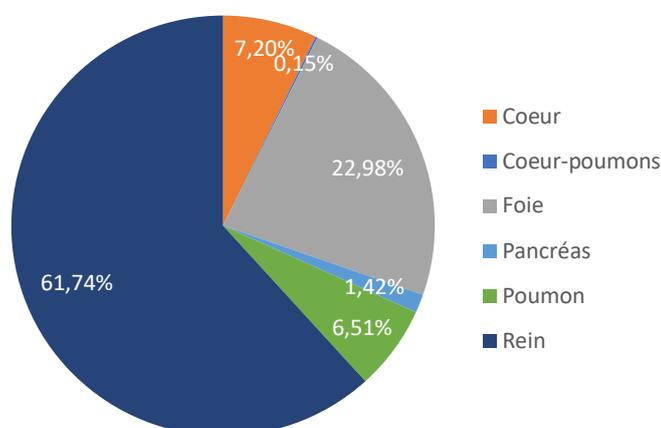
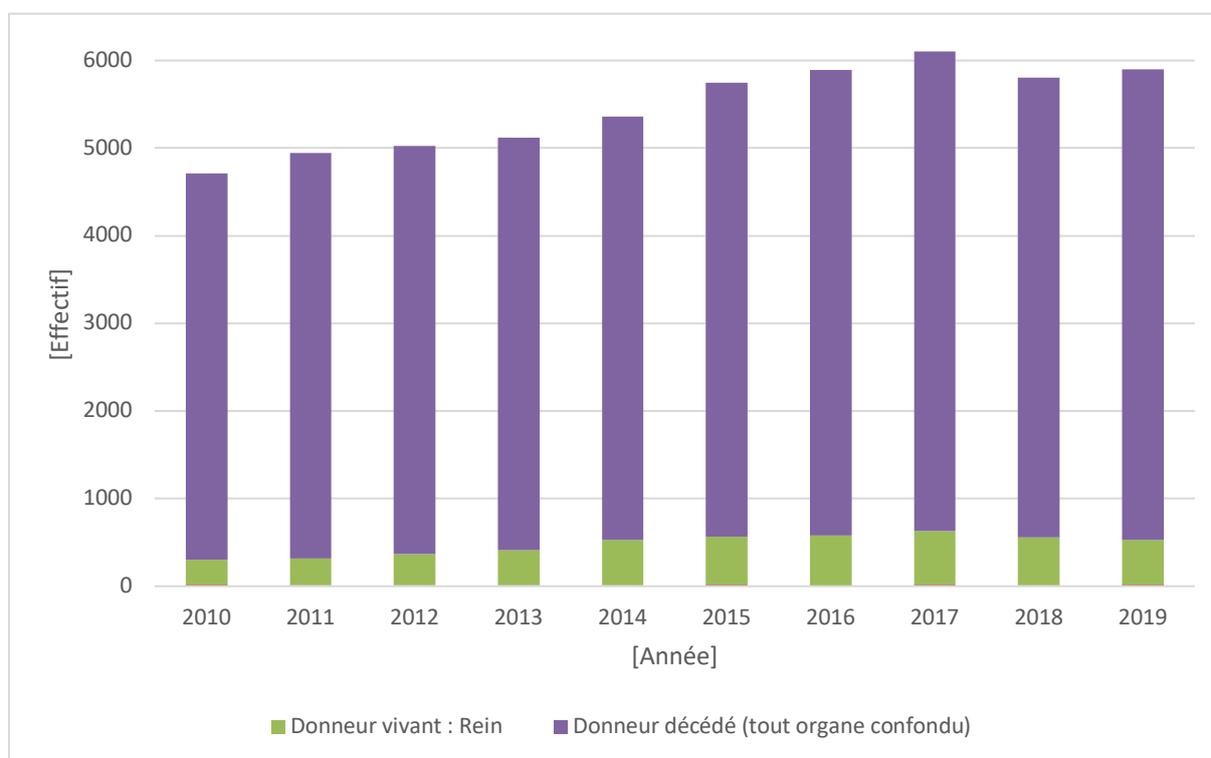


Figure 12 : Proportion de greffes de reins parmi l'ensemble des greffes en 2019

En 2019, seuls 529 greffons provenaient de donneurs vivants contre 5372 provenant de donneurs décédés (Figure 13).



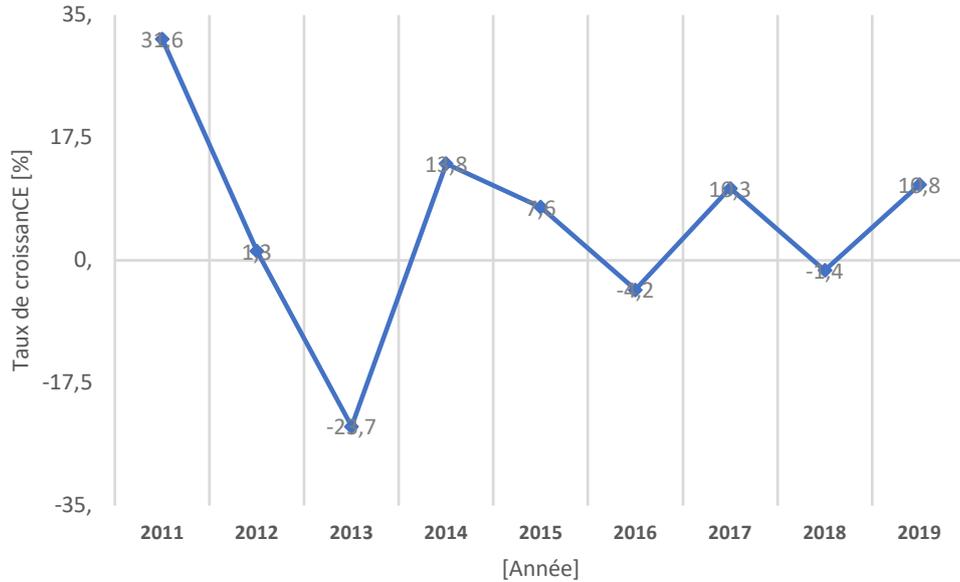
D'après le rapport annuel de l'agence de biomédecine⁵⁰

Figure 13 : Nombre de greffes à partir du donneur parmi toutes les greffes

Concernant le nombre de greffes rénales préemptives en France, on constate que le pourcentage reste relativement bas aux alentours de 15%, variant de 0% à 29% selon les régions (Figure supplémentaire 1).

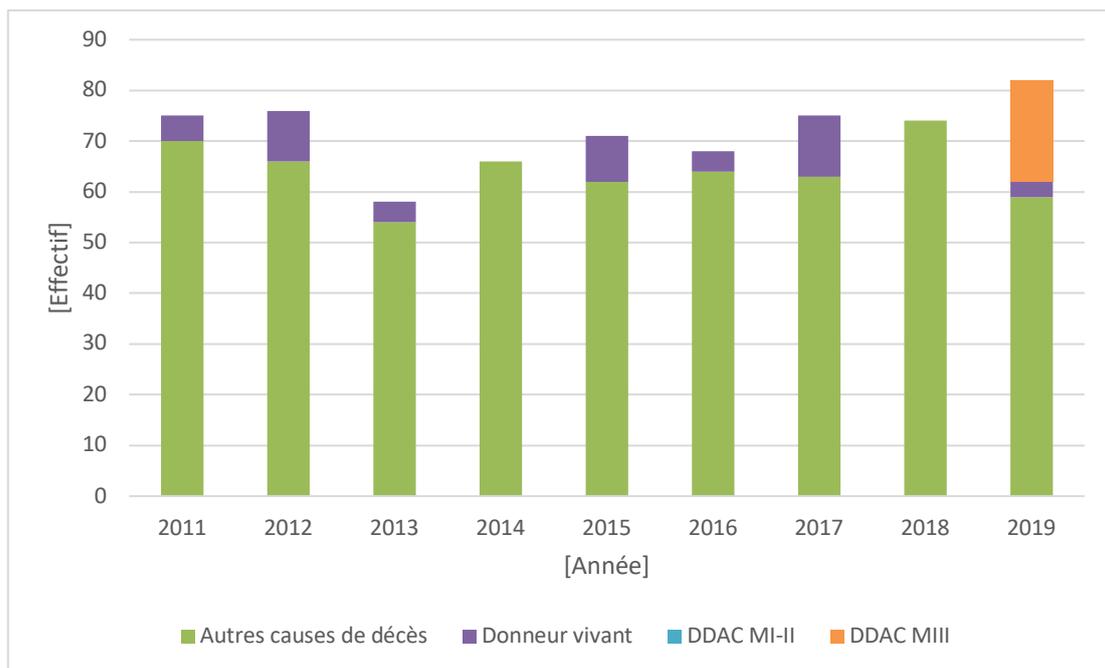
2.4.3. Place de la transplantation rénale au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens

D'après ce rapport RAMS 2019,⁴⁷ on constate que sur un total de 3 643 greffes rénales réalisées en France en 2017, 74 ont été réalisées au CHU d'Amiens (soit 2%). De plus, sur ces 74 greffes, seuls 5 greffons provenaient de donneurs vivants, ce qui représente un taux de croissance de 10,8% (Figure 14 – Figure 15).



Données extraites de CRISTAL le 16/03/2020⁴⁷

Figure 14 : Taux de croissance du nombre de greffes rénale effectuées de 2011 à 2019 au CHU d'Amiens



DDAC MI-II : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné (catégories I et II de Maastricht) ; DDAC MIII : donneur décédé après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (catégories III de Maastricht),

Données extraites de CRISTAL le 05/03/2019

Figure 15 : Évolution du nombre de greffes rénales effectuées entre 2011 à 2019 au CHU d'Amiens selon le type de donneur

2.5. Complications possibles post-transplantation

Dans le cadre d'une transplantation d'organe, on introduit un organe étranger avec un système HLA (antigènes d'histocompatibilité ou *Human Leucocyte Antigen*) différent ce qui engendre une réaction immunitaire pouvant conduire à plus ou moins long terme à un phénomène de rejet. Le rejet représente la reconnaissance du non-soi par l'organisme receveur.

2.5.1. Les cibles du rejet et la réaction inflammatoire

Les cibles de la réaction immunologique du rejet sont les antigènes du donneur portés par le greffon. Les antigènes sont présents sur l'ensemble des cellules, ils sont très complexes et spécifiques à chaque individu, ce qui signifie que la probabilité que deux individus non apparentés soient HLA identiques est quasi nulle. En d'autres termes, on peut dire que le système HLA est une carte d'identité biologique, permettant de différencier les individus entre eux.

2.5.2. Le rejet suraigu

Le rejet suraigu survient dans les heures suivant la greffe, et est lié à la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur. Ces anticorps sont formés lors d'une immunisation, telle qu'une grossesse avec immunisation fœto-maternelle, une transfusion sanguine, ou une précédente greffe.

Dans ce rejet, les anticorps anti HLA préformés chez le receveur se fixent sur l'endothélium du greffon entraînant la fixation et l'activation du complément. Cette fixation entraîne une nécrose rapide du greffon avec la nécessité d'une détransplantation rapide. On parle dans ce cas de rejet humoral.

Cependant, ce type de rejet est devenu rare (< 1% des greffes) par la réalisation au préalable (pendant l'attente de greffe et avant la greffe) d'un groupage tissulaire par le biais d'un bilan immunologique. Ce groupage consiste donc à mettre en présence les lymphocytes T et B du donneur avec le sérum du receveur ou plus récemment à rechercher la présence d'anticorps anti HLA dans le sérum du receveur.

2.5.3. Le rejet aigu cellulaire

Le rejet aigu cellulaire est dû à une immunisation du receveur contre des antigènes allogéniques du donneur par les lymphocytes T du receveur. En reconnaissant les antigènes du donneur, les lymphocytes du receveur s'activent, prolifèrent et envahissent le greffon pour dégrader sa fonction. Ce mécanisme nécessite une immunisation qui prend plusieurs jours à se

développer, c'est pourquoi il survient le plus souvent entre le 5^{ème} jour et le 3^{ème} mois après la greffe.

Ce rejet se manifeste au niveau du rein par la présence d'un œdème associé à une infiltration dans l'espace interstitiel de cellules mononuclées et dans la majorité des cas à une discrète hémorragie interstitielle. Au niveau physiologique, cela se manifeste par une fièvre, une augmentation du volume du greffon, une prise de poids avec une chute de la diurèse et/ou l'apparition d'une hypertension artérielle.

Le rejet aigu cellulaire concerne aujourd'hui moins de 20% des transplantés grâce aux traitements immunosuppresseurs. De plus, pris en charge à temps, il n'entraîne que des altérations mineures contrôlées par une modification des traitements immunosuppresseurs.

2.5.4. Le rejet chronique

Le rejet chronique s'installe insidieusement au cours du temps et est la principale cause d'échec à distance de la greffe. Il survient dans les mois ou années après la greffe. Il correspond à un mécanisme immunologique encore mal défini entraînant une dégradation progressive de la fonction du greffon associée à la survenue d'une fibrose, d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement (vasculopathie du transplant).

La durée de vie du greffon dépend de l'âge du donneur. En effet, dans une étude de J. Waiser et al.⁵¹ portant sur 1 269 transplantés rénaux, s'intéressant à la survie des greffons en fonction de l'âge des donneurs et des receveurs, a montré qu'à long terme, la survie du greffon est nettement plus faible chez les receveurs jeunes (< 55 ans) ayant reçu un rein de donneur âgé (> 55 ans). Elle dépend également de la qualité de conservation du greffon et du délai écoulé entre le moment du prélèvement et celui de la réimplantation (aussi appelé temps d'ischémie froide et reperfusion).^{52,53}

Cependant, depuis de nombreuses années, le développement des traitements immunosuppresseurs a permis de contrôler et diminuer les différentes formes de rejet. Pris précocement et de façon quotidienne après la transplantation, les immunosuppresseurs augmentent considérablement la survie des greffons.

V. Les traitements pharmacologiques utilisés dans l'insuffisance rénale terminale traitée

La dialyse va permettre d'éliminer les déchets et l'eau en excès de l'organisme tandis que les médicaments vont être utilisés pour combler les déséquilibres en électrolytes.

En effet, la MRC contribue à des complications métaboliques multiples chez les patients telles que l'anémie, la dérégulation du métabolisme phosphocalcique, des troubles cardiaques liés à l'excès de potassium ainsi qu'à l'hypertension chronique. C'est pourquoi il est important d'administrer rapidement à chaque patient le traitement spécifique au déficit installé.

1. Le traitement de l'anémie

L'anémie survient essentiellement dans les stades les plus avancés de la MRC. L'étiologie principale de l'anémie chez les patients atteints de MRC repose sur une diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) endogène, une inhibition de l'érythropoïèse induite par l'urémie et/ou une diminution des éléments nécessaires à la production des globules rouges comme le fer et certaines vitamines (vitamines B12, acide folique...).

Les traitements médicamenteux consistent à maintenir une valeur de l'hémoglobine suffisante (entre 110 et 120 g/L^{18,54}) afin d'assurer la bonne oxygénation des organes.

1.1. La supplémentation en fer

Une supplémentation en fer sera mise en place en cas de carence martiale (révélée notamment par une ferritine < 100 ng/mL).⁵⁵

Tableau 5 : Liste des traitements de la supplémentation en fer

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
ASCOFER®	Ascorbate ferreux	Gélule	Administrer avant les repas
TARDYFERON®	Sulfate ferreux	Comprimé pelliculé	Administrer au cours des repas <u>OU</u> Administrer avant les repas Ne pas croquer / Ne pas écraser Ne pas sucer
FUMAFER®	Fumarate ferreux	Comprimé pelliculé	-
VENOFER®	Hydroxyde ferrique-saccharose	Solution injectable pour perfusion (IV)	-
FERINJECT®	Carboxymaltose ferrique	Solution injectable pour perfusion (IV)	-
MONOVER®	Hydroxyde ferrique polymaltose	Solution injectable pour perfusion (IV)	-

Le fer par voie orale est à privilégier en première intention. Cependant, chez un patient dialysé, le fer injectable est plus efficace et mieux toléré que par voie orale.

1.2. Traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE)

L'EPO est une hormone de nature glycoprotéique principalement synthétisée par les reins, dont la synthèse est oxygénodépendante. Lorsque le taux d'oxygène circulant dans le sang diminue et/ou que le nombre d'érythrocytes parvenant au niveau du rein (hémorragie, hémolyse, etc.) diminue significativement, la formation d'EPO est stimulée. Ainsi, l'EPO agit alors comme un facteur de croissance hématopoïétique qui stimule la synthèse des globules rouges au niveau de la moelle osseuse.

En cas de MRC au stade sévère, les taux circulants d'EPO diminuent, entraînant une anémie chronique arégénérative.⁵⁶ De plus, l'accumulation de toxines urémiques peut entraîner une mort plus brutale et rapide des érythrocytes, qui est initialement de 120 jours.⁵⁷ Il est donc nécessaire d'apporter à l'organisme de l'EPO pour limiter l'anémie et la survenue des symptômes liés à cette affection.

Dans les recommandations de l'HAS, une prescription d'ASE doit être envisagée chez tout patient atteint de MRC avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dL trouvé deux fois à 15 jours d'intervalle, et présentant des symptômes cliniques liés à l'anémie.⁵⁵ Le but du traitement consiste à obtenir une valeur de l'hémoglobine d'environ 11,5 g/dL chez les patients atteints de MRC.¹⁸

L'EPO est administrée par injection sous-cutanée ou intraveineuse.

A ce jour, il existe différentes EPO obtenues par le génie génétique, qui se différencient par leurs structures, leur dosage et les posologies des doses administrées (Tableau 6).

Tableau 6 : Liste des principales EPO dispensées dans le traitement de l'anémie

Type d'EPO	Nom commercial
Epoétine alpha	BINOCRIT® EPREX®
Epoétine bêta	MIRCERA® NEORECORMON®
Epoétine téta	EPORATIO®
Epoétine zêta	RETACRIT®
Darbépoétine	ARANESP®

L'utilisation des ASE nécessite une surveillance régulière du taux d'hémoglobine. En effet, des concentrations d'hémoglobine supérieures à 11,5g/dL chez les patients atteints de MRC montrent un risque significativement plus élevé de mortalité (toutes causes), d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de thrombose de la fistule artériovoineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.^{56,58}

2. Le traitement des troubles phosphocalciques

Dès que le DFG est inférieur à 50 mL/min/1,73m², le métabolisme phosphocalcique est touché. Lorsque le rein est lésé, on observe une diminution de l'expression et de la synthèse de Klotho, un excès de synthèse du FGF23, qui précède le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire, et finalement une rétention phosphorée. Cette dernière diminue fonctionnellement la synthèse de calcitriol par le rein (déjà diminuée par la réduction néphrotique) et stimule la prolifération des cellules parathyroïdiennes. Du point de vue osseux, selon le niveau de parathormone et sous l'effet d'autres facteurs, l'IR va entraîner des modifications du remodelage (ostéopathies).

2.1. Traitement de l'hyperphosphorémie

Le phosphore est un sel minéral essentiel au fonctionnement cellulaire et à la minéralisation du squelette en association avec le calcium. Dans l'organisme, la quasi-totalité du phosphore se combine à l'oxygène pour former du phosphate.

Un excès de phosphore est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de MRC, les reins ne pouvant plus l'éliminer correctement, il s'accumule dans le sang, entraînant un facteur de risque cardiovasculaire important.^{59,60} Il peut également provoquer des démangeaisons et des douleurs articulaires. La dialyse permet d'en éliminer une partie, mais la prise de chélateurs au cours des repas est souvent nécessaire pour empêcher son absorption.

2.1.1. Les chélateurs calciques

Les chélateurs calciques (le calcium carbonate, l'acétate de calcium et l'acétate de calcium/carbonate de magnésium) permettent un apport de calcium tout en diminuant l'absorption digestive du phosphore.

En se complexant avec le phosphore issu de l'alimentation, le carbonate de calcium, se transforme en phosphate de calcium, une forme insoluble non absorbable par l'intestin.

Tableau 7 : Liste des chélateurs calciques

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
PHOSPHOSORB®	Calcium acétate	Comprimé pelliculé	Administrer avant les repas Ne pas croquer Ne pas écraser
CALCIDIA®	Calcium carbonate	Sachet granules pour suspension buvable	Dissoudre dans de l'eau avant utilisation

2.1.2. Le sévélamer

Le sévélamer est un chélateur du phosphate dépourvu de métal et de calcium. Il contient des amines partiellement ionisées dans l'intestin, qui interagissent avec les molécules de phosphate à travers des liaisons ioniques et hydrogène. Grâce à la chélation du phosphate dans le tractus gastro-intestinal, le sévélamer réduit la concentration de phosphate dans le sérum.

Tableau 8 : Liste des chélateurs à base de sévélamer utilisés chez le patient en dialyse

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
RENAGEL®	Sévélamer chlorhydrate	Comprimé pelliculé	Administrer au cours des repas Ne pas croquer Ne pas écraser
RENVELA®	Sévélamer carbonate	Comprimé et sachet granules pour suspension buvable	Administrer au cours des repas Ne pas croquer Ne pas écraser

Le sévélamer diminue l'incidence des épisodes hypercalcémiques en comparaison avec des patients utilisant uniquement des chélateurs de phosphate à base de calcium, probablement car le produit lui-même ne contient pas de calcium.⁶¹

2.1.3. Les autres chélateurs non calciques

D'autres chélateurs non calciques sont également disponibles sur le marché : le Velphoro® et le Fosrenol®.

Le Velphoro® se compose d'une nouvelle substance active, l'oxyhydroxyde sucro-ferrique tandis que le Fosrenol® se compose du Lanthane carbonate.

Tableau 9 : Liste des autres chélateurs non calciques

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
VELPHORO®	Oxyhydroxyde sucro-ferrique	Comprimé à croquer	Administrier au cours des repas
FOSRENOL®	Lanthane carbonate hydrate	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg : comprimé à croquer 750 mg, 1000 mg : sachet pour suspension buvable	Administrier au cours des repas ou à la fin des repas Les comprimés doivent être mâchés minutieusement jusqu'à dissolution complète. Ils ne doivent pas être avalés entiers.

2.2. Le traitement de l'hypocalcémie

Chez le patient insuffisant rénal, l'hypocalcémie est provoquée par une perte d'activité de la 1- α -hydroxylase. Principalement exprimée au niveau des cellules tubulaires rénales proximales, cette enzyme permet l'hydroxylation du 25-OH vitamine D en calcitriol (1,25-(OH)₂ vitamine D).

La réduction en 25(OH)D sérique proviendrait à la fois de la faible exposition au soleil des patients atteint de MRC, d'une diminution de la capacité cutanée à synthétiser le cholécalférol, et d'une baisse de la consommation des aliments riches en vitamine D^{55,62}

2.2.1. La supplémentation en vitamines

Tableau 10 : Traitements de la supplémentation en vitamine D3

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
ZYMAD®	Cholécalférol	Solution buvable en ampoule	-
UVEDOSE®	Cholécalférol	Solution buvable en ampoule	Administrier au cours des repas ou à la fin des repas Les comprimés doivent être mâchés minutieusement jusqu'à dissolution complète. Ils ne doivent pas être avalés entiers.

Tableau 11 : Autres traitements de la supplémentation en vitamine D

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
UN-ALPHA®	Alfacalcidol	0,25µg, 0,5µg, 1µg : Capsule molle 0,10 µg : Solution buvable en gouttes Solution injectable IV à 1 µg/0,5 ml et 2 µg/1 ml	Ne pas croquer Ne pas écraser
ROCALTROL®	Calcitriol	0,25µg : Capsule molle	Ne pas croquer Ne pas sucer
STEROXYL®	Ergocalciférol	Ampoule de 600 000 UI buvable Solution injectable 600 000 UI/1,5 ml (IM) Flacon de 20 mL 1000 gouttes à 400UI/goutte	Ne pas utiliser pur(e) Diluer dans de l'eau Ou Diluer dans du jus de fruit
DEDROXYL®	Calcifédiol	Flacon de 10 mL : 300 gouttes à 5 µg	Ne pas utiliser pur(e) Diluer dans de l'eau Ou Diluer dans du jus de fruit

Une étude multivariée de 2008, menée par Melamed et al,⁶³ à partir de l'étude NHANES III, montre dans 26% des cas de la population générale, qu'une concentration de 25(OH)D inférieure à 17,8 ng/mL est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues.

Chez les patients atteints de MRC, une méta-analyse de Pilz et al. a décrit une baisse de 14% de la mortalité pour chaque augmentation de pallier de 10 ng/mL de 25(OH)D.⁶⁴ Cependant, il s'agit d'études rétrospectives qui ne garantissent pas l'existence d'un lien de causalité entre la prise de vitamine D et la mortalité globale.

2.2.2. Le contrôle de la parathormone (PTH)

Au fur et à mesure que la fonction rénale décline et que la masse néphrotique diminue, l'organisme peine à éliminer le phosphate en excès dans le compartiment sanguin. Concomitamment, on observe une diminution du calcium par la diminution de la synthèse de la vitamine D active par les reins. Ce stimulus mène à une augmentation de la sécrétion de la PTH. Dans un sens, l'augmentation de la phosphatémie mène à une augmentation de la sécrétion de la PTH et dans un autre sens, la vitamine D n'exerce plus sa fonction inhibitrice sur la production de PTH ce qui contribue à l'hyperparathyroïdisme.⁶⁵

Tableau 12 : Médicaments disponibles dans le traitement de l'hyperparathyroïdie

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
MIMPARA®	Cinacalcet chlorhydrate	Comprimé pelliculé	Administer au cours des repas ou après le repas Ne pas croquer Ne pas écraser

3. Le traitement de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est un trouble électrolytique fréquemment rencontré chez les patients insuffisants rénaux pouvant entraîner des complications cardiaques majeures, telles que des troubles du rythme ou encore le décès. Étant éliminé à 90% par voie rénale, lorsque la fonction rénale se retrouve perturbée, le potassium s'accumule dans le milieu intracellulaire.

Tableau 13 : Médicaments disponibles dans le traitement de l'hyperkaliémie

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
KAYEXALATE®	Polystyrène sulfonate de sodium	Poudre pour suspension orale et rectale	Administer par voie orale ou par voie rectale Diluer dans de l'eau avant utilisation Ne pas administrer avec une boisson gazeuse
RESIKALI®	Polystyrène sulfonate de sodium	Poudre pour suspension orale et rectale	Administer au cours des repas Administer à distance des autres traitements Diluer dans de l'eau avant utilisation Ne pas administrer avec du jus de fruit

Bien que le potassium soit apporté essentiellement par les aliments et la boisson, certains médicaments, comme ceux agissant sur le système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA), les bêtabloquants, ou encore les diurétiques hyperkaliémisants (les anti-aldostérone, amiloride, triamtérène), peuvent être source d'hyperkaliémie.

4. Autres médicaments

4.1. Les traitements de l'hyperuricémie

L'hyperuricémie est un trouble fréquent du métabolisme, dont la prévalence est élevée chez les patients présentant une MRC, ainsi que chez les transplantés rénaux.

Elle résulte d'une production excessive d'urate et/ou d'un défaut d'élimination rénale de l'acide urique (AU). Cliniquement, cela peut se manifester par l'apparition d'une arthrite goutteuse (plus communément appelée la goutte), ou une lithiase urinaire (formation de calculs dans les voies urinaires).

Chez les patients dialysés, l'épuration extrarénale entraîne une nette diminution de l'incidence des crises de goutte. A l'inverse, chez les patients transplantés, la fréquence semble nettement augmentée, notamment en raison d'interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs, ainsi que l'augmentation de la réabsorption d'AU induite par ces derniers.⁶⁶

Tableau 14 : Traitement de l'hyperuricémie, prophylaxie à long terme

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
ZYLORIC®	Allopurinol	Comprimé pelliculé	Administrer après le repas Ne pas croquer Ne pas écraser
ADENURIC®	Fébuxostat	Comprimé pelliculé	Administrer au cours des repas <u>OU</u> Administrer en dehors des repas

Tableau 15 : Traitement de l'hyperuricémie, crise de goutte aiguë

Princeps	DCI	Forme galénique	Instruction
COLCHICINE OPOCALCIUM®	Colchicine	Comprimé pelliculé	A éviter chez le patient en dialyse Chez le patient en IRC, privilégier les doses les plus faibles. Risque important de myopathie et de neuropathie.

Bien qu'indispensables, les traitements de l'hyperuricémie sont fréquemment CI ou prescrits avec une grande précaution chez les patients atteints de MRC ou ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

En effet, le risque d'accumulation et d'interactions médicamenteuses liées au défaut d'élimination rénale rendent le traitement très complexe et les options thérapeutiques souvent limitées.⁶⁷

4.2. Les traitements antihypertenseurs

Il existe une forte association entre la MRC et l'hypertension artérielle (HTA), et chacune peut causer ou aggraver l'autre. Le contrôle de la pression artérielle est donc fondamental dans la prise en charge des patients atteints de MRC et elle est pertinente à toutes les étapes de la maladie quelle qu'en soit la cause sous-jacente.⁶⁸

Cependant, la définition de l'HTA peut varier selon plusieurs caractéristiques des patients (présence de diabète, stade avancé de la MRC, transplanté) mais il est généralement admis de maintenir une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg dans tous les cas.⁶⁹

Avant la transplantation, la diminution de la capacité de filtration du rein provoque une augmentation de la volémie et donc une augmentation de la pression artérielle. De plus, la défaillance rénale entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine. L'Angiotensine II, qui découle de ce système, n'active ainsi plus de récepteurs AT1 ce qui entraîne une augmentation de la vasoconstriction et de la rétention hydro-sodée qui sont, en partie, à l'origine de l'hypertension artérielle.

A l'inverse, chez le patient transplanté, l'HTA est souvent secondaire, on l'attribue à une atteinte parenchymateuse ou rénovasculaire du greffon, à la sécrétion de substances vasoconstrictrices par les reins natifs, ou à l'effet vasoconstricteur de certains immunosuppresseurs.

Ainsi, afin d'obtenir l'objectif thérapeutique et diminuer la pression artérielle, toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être instaurées et associées : les β -bloquants, les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII). Chez la majorité des patients, l'association de 2 ou 3 médicaments est nécessaire pour obtenir un contrôle optimal. En raison de l'effet vasoconstricteur des inhibiteurs de la calcineurine, certains auteurs considéraient les inhibiteurs calciques comme le traitement de choix de l'HTA du transplanté, puisqu'ils ont une action vasodilatatrice au niveau de l'artériole afférente du glomérule.⁷⁰

Cependant, il est important de souligner que l'introduction de ces molécules chez des patients fragiles comme les patients atteints de MRC doit être réalisée avec prudence en vue des CI (bradycardie, bronchopneumopathie chronique obstructive, bloc auriculo-ventriculaire, asthme et syndrome de Raynaud) et des effets indésirables (EI) (insomnie, impuissance, asthénie, masquer une hypoglycémie...) qu'ils présentent.

Tableau 16 : Avantages et inconvénients des principales classes d'antihypertenseurs chez le transplanté

Antihypertenseurs	Avantages (traitement de pathologies fréquentes chez les transplantés)	Effets indésirables (communs chez le transplanté)
Diurétiques	Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique Prévention des accidents vasculaires cérébraux Hyperkaliémie/œdèmes	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles ioniques (\downarrowMg ; \downarrowNa) - Hyperuricémie - Dyslipidémie - Intolérance aux hydrates de carbone
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique Post infarctus Prévention des accidents vasculaires cérébraux	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperkaliémie - Anémie - Élévation de la créatininémie
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine III	Réduction de la protéinurie Traitement de la polyglobulie Diminution de la protéinurie	
Bêtabloquants	Angine de poitrine Troubles du rythme supraventriculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Dyslipidémie - Intolérance aux hydrates de carbone - Réduisent le DFG et le débit sanguin rénal, en raison de la diminution du débit cardiaque qu'ils causent et l'élévation de la résistance vasculaire périphérique due aux récepteurs α-1 non bloqués
Antagonistes calciques	Augmentation des taux sanguins des inhibiteurs de la calcineurine ou du sirolimus (réduction des doses et des coûts du traitement) Atténuent le stress oxydatif	<ul style="list-style-type: none"> - Œdèmes - « Flashes » vasomoteurs
Antialdostérones	Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique Post-infarctus	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperkaliémie - Contre-indiqués si clairance de la créatinine <30 mL/min

D'après le Courrier de la Transplantation de G. Mourad⁷¹. Et Anastasia G. Ptinopoulou et al.⁷²

5. Les traitements spécifiques de la transplantation rénale

5.1. Traitements immunosuppresseurs d'induction

Le traitement immunosuppresseur d'induction fait intervenir des anticorps anti-lymphocytaires qui sont soit des anticorps polyclonaux (globuline antithymocyte (GAT)), soit des anticorps monoclonaux (antagoniste des récepteurs à l'Interleukine 2).

5.1.1. Basiliximab (Simulect®)

Les anticorps (Ac) antirécepteurs à l'Interleukine 2 (IL-2) tels que basiliximab (Simulect®) sont dirigés contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2. Cette chaîne, qui confère une haute affinité à l'IL-2, est exprimée uniquement sur des cellules T activées. Ainsi, les Ac anti-IL inhibent l'activation et la prolifération des lymphocytes T induites par l'IL-2.

Le basiliximab (Simulect®), unique préparation disponible actuellement, est un Ac recombinant chimérique murin/humain de sous-classe IgG1, exploité par le laboratoire Novartis. Il est indiqué dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique de novo, chez l'adulte et chez l'enfant.

5.1.2. Globuline antithymocyte (GAT) : Thymoglobuline®

La GAT est une gamma globuline (Thymoglobuline®), obtenue à partir du sang de lapins immunisés par des thymocytes humains, entraînant une déplétion lymphocytaire T rapide et massive. Thymoglobuline® reconnaît la plupart des molécules impliquées dans la cascade d'activation des lymphocytes T au cours du rejet de greffe, telles que CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR, et HLA de classe I.

La durée d'utilisation est courte (quelques jours) en raison de la lymphopénie T profonde qu'elle entraîne.

5.2. Traitements immunosuppresseurs de maintien

5.2.1. Inhibiteur de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine regroupent deux molécules : la ciclosporine et le tacrolimus.

La ciclosporine a été introduite en 1984 tandis que le tacrolimus a été introduit en 1995. Leurs structures chimiques sont différentes mais le mécanisme d'action est similaire. Ils agissent de manière indirecte sur la même cible : la calcineurine.

Ils forment des complexes intracellulaires avec des immunophilines : la cytophiline pour la calcineurine, et le FKBP pour le tacrolimus. Ce complexe ainsi formé va inhiber toutes les étapes qui suivent la fixation à la calcineurine, c'est-à-dire l'inhibition de la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT, et le blocage de la transcription des cytokines pro-inflammatoires.

5.2.2. Bloqueur de la co-stimulation

Le bélatacept est une protéine de fusion soluble formée de CTLA-4 et d'un fragment constant d'une immunoglobuline G. Il se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, il bloque la co-stimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T.

5.2.3. Inhibition de la prolifération cellulaire

L'inhibition de la prolifération cellulaire comprend essentiellement les inhibiteurs de la mTOR (mammalian target of rapamycin) et les antimétabolites tels que l'azathioprine (Imurel®) et les inhibiteurs de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH). Ils interviennent à une étape tardive de la prolifération cellulaire, au moment de la mitose (division cellulaire).

Les deux principales molécules inhibitrices de mTOR utilisées en transplantation rénale, sont le sirolimus et l'évérolimus, des macrolides structurellement très proches du tacrolimus. Les deux principales molécules inhibitrices de l'IMPDH sont le Cellcept® (mycophénolate mofétil) et le Myfortic® (mycophénolate sodique).

VI. Rationnel et objectif de l'étude

Les chapitres précédents ont mis en évidence la possibilité d'une polymédication chez les patients atteints de MRC, notamment chez les patients ayant atteint le stade sévère de la maladie. Cette polymédication peut également concerner les patients transplantés. Cette polymédication s'accompagne de nombreuses contraintes dans la prise des médicaments et représente un poids supplémentaire qui s'ajoute à celui des symptômes de la MRC.

Cependant, dans la littérature, peu de publications concernent le poids des traitements médicamenteux chez le patient dialysé en attente de transplantation rénale. De plus, ces publications ne questionnent pas l'existence d'un changement au fil du temps de cette charge médicamenteuse, une fois la transplantation rénale effectuée.

Ainsi, l'objectif principal du travail présenté dans ce mémoire est d'étudier la complexité des traitements chez le patient pré-transplanté, à la sortie de son hospitalisation (M0), 4 mois (M4) et 1 an après sa transplantation rénale (M12).

L'hypothèse testée dans ce travail est que le nombre de médicaments prescrits et pris par le patient diminue 1 an après la transplantation rénale. De plus, si le nombre de médicaments diminue et que les patients ne sont plus en dialyse, on peut également supposer que le score de complexité médicamenteux diminue aussi après la transplantation.

Pour tester cette hypothèse, l'analyse a porté sur une cohorte de 354 patients pris en charge au sein du service de Néphrologie du CHU d'Amiens.

VII. Méthodes

1. Conception de l'étude et participants

Il s'agit d'une étude rétrospective de patients adultes, âgés de 18 ans et plus, ayant subi une transplantation rénale au CHU d'Amiens entre le 1er janvier 2012 et le 15 juin 2018.

Les patients répondant à l'un des critères ci-dessous ont été exclus de l'étude :

- (i) des données sur l'état clinique et/ou les traitements avant la transplantation étaient manquants,
- (ii) avec des données manquantes pour plus de deux des quatre points de temps de l'étude,
- (iii) qui ont été perdus de vue,
- (iv) qui sont décédés dans l'année suivant la transplantation
- (v) qui ont subi une transplantation rénale préemptive.

Conformément à la législation française sur les études non interventionnelles, l'approbation par un comité d'examen de l'enquête n'était ni requise ni demandée. Cependant, l'étude a été enregistrée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Paris, France); numéro d'enregistrement : PI2019_843_0055. Les patients ont reçu des informations sur l'étude et étaient libres de refuser de participer.

2. Collecte de données

Les données des patients ont été extraites des rapports d'hospitalisation à chaque instant, c'est-à-dire juste avant la transplantation, à M0, à M4 et M12 après la transplantation. Avant la transplantation, tous les patients étaient traités par hémodialyse.

Les caractéristiques sociodémographiques, l'étiologie de la MRC, le tabagisme, la consommation d'alcool et les comorbidités ont également été enregistrés.

2.1. Les caractéristiques des patients

Si les comorbidités n'étaient pas clairement renseignées dans les dossiers médicaux des patients, elles ont été évaluées par rapport aux prescriptions de médicaments avant la transplantation rénale.

Dans ce sens, les patients étaient classés comme souffrant d'hypertension si cette information était enregistrée dans leur dossier médical ou s'ils prenaient des médicaments

antihypertenseurs. De même, un patient était considéré comme diabétique si mentionné dans son dossier médical ou s'il était retrouvé l'utilisation d'antidiabétiques, et atteint de dyslipidémie si celle-ci était inscrite dans les dossiers médicaux ou s'il était retrouvé l'utilisation d'agents hypolipémiants.

Enfin, dans l'étude, les patients étaient classés comme ayant une maladie cardiovasculaire s'ils recevaient des agents antiagrégants plaquettaires, des bêtabloquants et des agents agissant sur le système rénine-angiotensine en même temps, ou s'ils recevaient au moins un médicament de thérapie cardiaque (classe ATC C01), un antithrombotique ou un inhibiteur calcique.

2.2. Les prescriptions de médicaments

Comme pour les caractéristiques des patients, les prescriptions de médicaments ont été enregistrées à quatre moments : avant la transplantation, à M0, à M4 et M12.

Seuls les médicaments sur ordonnance ont été enregistrés.

Les comptes rendus concernant les médicaments donnés en dialyse et les ordonnances médicales avant la transplantation ont été utilisés pour enregistrer les médicaments avant la transplantation. Les dossiers médicaux de l'hôpital ont été utilisés pour enregistrer les ordonnances de médicaments à M0, M4 et M12. Le nombre de médicaments à chaque instant a été défini comme le nombre de préparations médicamenteuses distinctes prescrites au patient. Dans notre analyse descriptive du nombre de médicaments, on parle de polypharmacie quand un individu prend cinq médicaments ou plus par jour et on parle d'hyperpolypharmacie quand un individu prend au moins 10 médicaments par jour ; ce sont les classes numériques les plus utilisées dans la littérature.⁷³

2.3. Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

Les médicaments ont été codés conformément à la classification internationale Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC).⁷⁴ Les catégories médicamenteuses ont été définies à partir des deux premiers niveaux de la classification ATC. Par exemple, pour les médicaments de la classe de haut niveau C « système cardiovasculaire », les médicaments ont été codés avec les sous-classes 'thérapie cardiaque'(C01) et 'antihypertenseurs'(C02).

3. Le « pill burden » ou « charge médicamenteuse »

À chaque instant, la charge totale de comprimés a été définie comme le nombre total de comprimés pris quotidiennement par le sujet. Le nombre de comprimés par jour a été déterminé en comptant le nombre de comprimés (comprimés et/ou gélules par voie orale), administrés par voie orale pris par jour pour chaque patient. Par conséquent, les autres types de médicaments administrés par voie orale (poudres ou granulés dans les aliments, formulations liquides prises par voie orale, collyre et formulations inhalées) ont été exclus. Pour les comprimés pris une ou plusieurs fois par semaine (mais pas quotidiennement), nous avons divisé la charge médicamenteuse par sept. De ce fait, un comprimé pris une fois par semaine équivalait à prendre 0,14 comprimé une fois par jour.

4. Calcul de l'indice de complexité du régime médicamenteux (MRCI)

Développé en 2004 par George J. et son équipe¹¹, l'indice de complexité du régime médicamenteux (MRCI) permet de quantifier la complexité du traitement médicamenteux d'un patient. Il a été calculé, pour chaque patient, à chaque instant d'évaluation de l'étude.¹¹

Il attribue un poids à chaque médicament en fonction de sa formulation, sa fréquence de prise et ses instructions supplémentaires concernant l'administration.

Par conséquent, le MRCI prend en compte tous les médicaments prescrits sur ordonnance (qu'ils aient été administrés par voie orale ou non) et augmente avec le nombre de médicaments et la difficulté d'administration.

Le MRCI comprend trois composantes différentes :

- Composant (A) : la forme galénique et la voie d'administration,
- Composant (B) : la fréquence d'administration
- Composant (C) : les instructions supplémentaires concernant l'administration.

4.1. Composant A : Forme galénique

Le composant A permet d'attribuer un poids en fonction de la forme galénique (comprimé vs spray vs gel) et la voie d'administration.

Par exemple, un médicament sous forme de comprimé oral reçoit un poids de 1 tandis qu'un collyre liquide a un poids de 3. Un médicament liquide injectable reçoit un poids de 3 si la seringue est préremplie et 4 s'il se présente dans un flacon ou en ampoule.

4.2. Composant B : Fréquence de prise

Le composant B comprend 23 poids différents allant de 0,5 pour une seule prise quotidienne si besoin, à 12,5 pour un médicament à prendre toutes les 2 heures.

4.3. Composant C : Directives supplémentaires

Le composant C quantifie les instructions supplémentaires nécessaires au traitement que le patient devra suivre.

Ces instructions sont identifiées à partir du RCP ou des recommandations du médecin prescripteur. Lorsque les instructions sont indiquées dans le RCP, on considère qu'elles seront données par le pharmacien au moment de la délivrance de l'ordonnance.

Pour exemple, la prise du médicament à heure fixe, ou la prise pendant un repas donne un poids supplémentaire de 1.

Les informations liées aux restrictions des activités ou des possibles interactions médicamenteuses telles que « ne pas conduire » ou « la prise de jus de pamplemousse est à éviter pendant le traitement » n'ont pas été pris en compte dans l'élaboration du score.

A partir des 3 composants ci-dessous (Tableau 17), on obtient un score minimum de 1,5 pour un patient qui prend une gélule ou un comprimé par voie orale une fois par jour si besoin. En revanche, il n'y a pas de score maximum établi car le score augmente avec le nombre de médicaments prescrits.

Tableau 17 : Tableau simplifié pour le calcul du score MRCI

MRCI composant A : forme galénique/ voie d'administration			MRCI composant B : fréquence d'administration			MRCI composant C : instructions particulières	
Forme galénique	Voie	Poids	Fréquence 1	Fréquence 2	Poids	Instructions	Poids
Tablette	Orale	1.0	Une fois par jour		1.0	Prise/utilisation à des moments	1.0
Poudres/Granules	Orale	2.0	Une fois par jour	Si besoin	0.5	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1.0
Rince-bouche	Orale	2.0	Au coucher		1.0		
Spray	Topique	1.0	Tous les deux jours		2.0	Plusieurs unités en même temps	1.0
Gel	Topique	2.0	Deux fois par jour		2.0	Cassez ou écrasez la tablette	1.0
Patches	Topique	2.0	Deux fois par jour	Si besoin	1.0	Diminution/augmentation de la dose	2.0
Spray	Nasale	2.0	Trois fois par jour		3.0	Dose alternée (ex : 1 le matin et 2 le soir/1 jour sur 2 en alternance)	2.0
Goutte	Orale	2.0	Trois fois par jour	Si besoin	1.5		
Goutte	Ophthalmique	3.0	Quatre fois par jour		4.0		
Accuhaler	Inhalation	3.0	Quatre fois par jour	Si besoin	2.0	Dissoudre le comprimé/poudre	1.0
Stylo-ampoule	Sous-cutanée	3.0	Toutes les 12 h		2.5	A prendre avec un liquide spécifique	1.0
Ampoule	Sous-cutanée	4.0	Toutes les 12 h	Si besoin	1.5		
Suppositoires	Autres	2.0	Toutes les 8 h		3.5		
Crèmes vaginales	Autres	2.0	Toutes les 8 h	Si besoin	2.0		
			Toutes les 6 h		4.5		
			Toutes les 6 h	Si besoin	2.5		
			Toutes les 4 h		6.5		
			Toutes les 4 h	Si besoin	3.5		
			For EHR application				
			Toutes les 8 h	& si besoin	4.0		
			Toutes les 8 h	& si besoin	5.0		

D'après Margaret V McDonald et al.¹⁰ et J. George et al.¹¹

5. Analyses statistiques

Les caractéristiques de base ont été décrites pour tous les participants. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne \pm écart-type (ET), de médiane (intervalle interquartile (IQR)) ou de nombre (pourcentages).

5.1. Les tests de Student

Les tests de Student sur des échantillons appariés ont été utilisés pour comparer nos données aux différents temps en ce qui concerne la moyenne du score MRCI, la charge médicamenteuse et le nombre de médicaments par patient.

Pour la réalisation des tests t de Student, les conditions de validités ont été vérifiées.

L'étude de la normalité a été effectuée visuellement à partir des histogrammes de fréquences et du diagramme quantile-quantile.

5.2. Les régressions logistiques

Des régressions logistiques univariées et multivariées ont été effectuées pour identifier les facteurs associés à un MRCI > 37,5 12 mois après la transplantation (37,5 était la valeur moyenne du MRCI à M12). Les analyses de régression logistique multivariable ont été ajustées pour les facteurs de confusion possibles identifiés grâce à une revue de la littérature. Les variables avec une valeur $p > 0,10$ dans le modèle brut ont été exclues de l'analyse multivariable. Le sexe, l'hypertension et les antécédents de cancer n'ont pas été testés car leurs valeur p étaient supérieures à 0,10. L'âge, l'indice de masse corporelle, le diabète, la dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires ont été inclus dans l'analyse multivariable.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R (version 3.5.0, Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

XI. Résultats

1. Caractéristiques de la population étudiée

Les données ont été collectées auprès de 354 patients (121 femmes, 34%) après l'exclusion de 71 individus (dont 12 ayant subi une transplantation préemptive) (Figure 16).

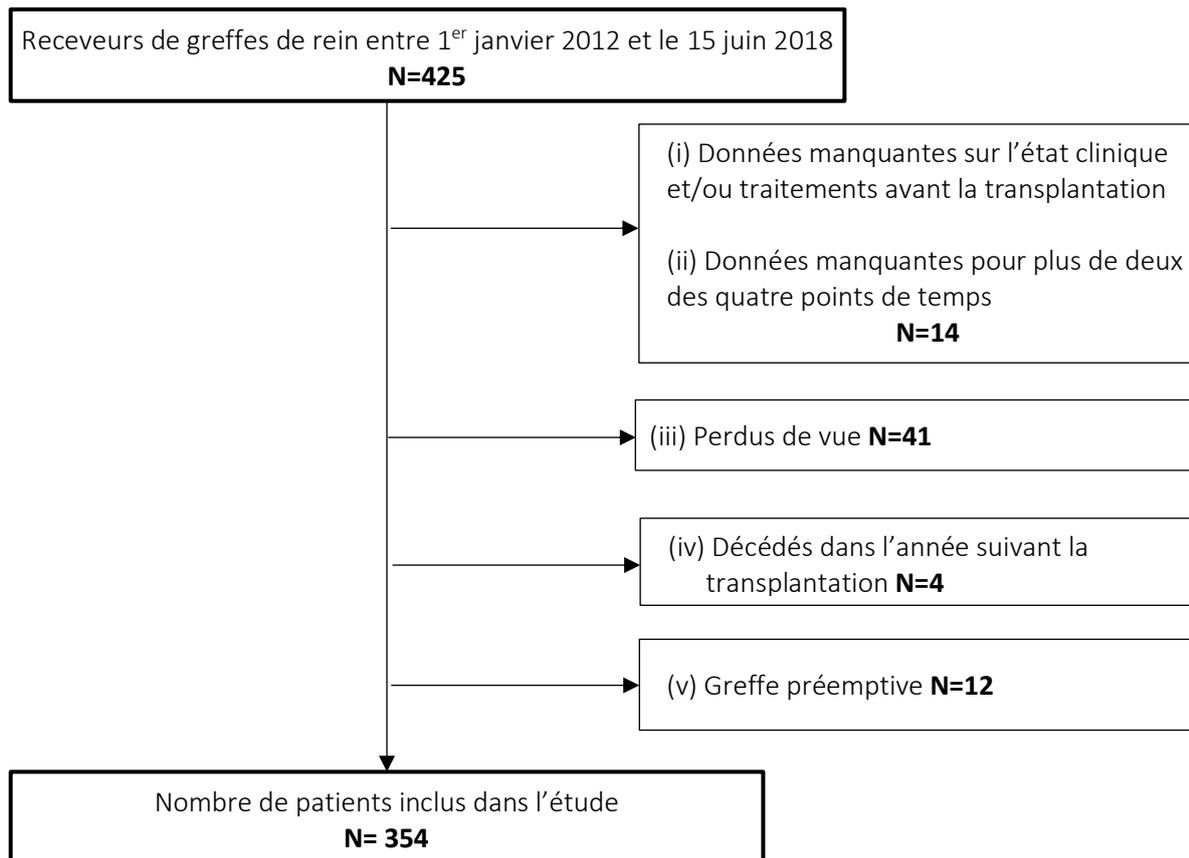


Figure 16 : Diagramme de flux des patients, de l'évaluation initiale à l'analyse des données de l'étude

1.1. Sexe

Dans notre population d'étude, on constate que 65,8% des patients sont des hommes et 34,2% sont des femmes (Tableau 18 – Figure 17).

Tableau 18 : Répartition de la population en fonction du sexe

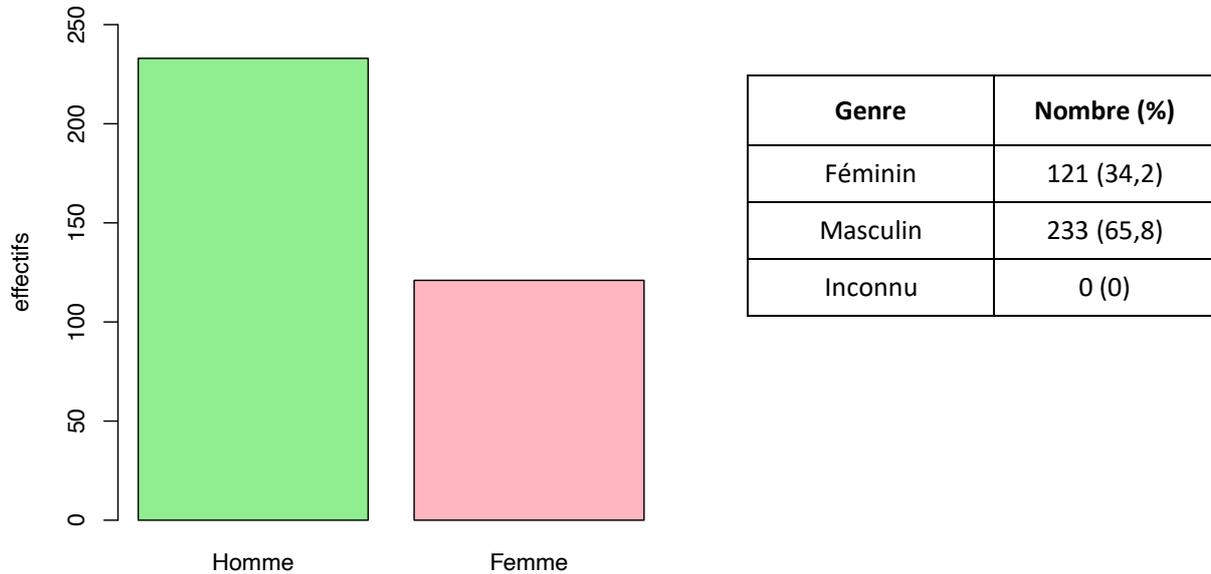


Figure 17 : Répartition de la population en fonction du sexe

1.2. L'âge des patients

L'âge médian (IQR) au moment de la greffe rénale était de 52 ans (42-62).

Comme le prévoient les conditions d'accès à la transplantation, on constate que les catégories d'âge les plus concernées sont les patients de moins de 65 ans, avec une majorité entre 45 et 65 ans (53,5%) (Tableau 19 – Figure 18).

Tableau 19 : Répartition de la population en fonction de l'âge

Age du patient	Nombre (%)
18 - 44 ans	114 (32.2)
45 - 64 ans	186 (52.5)
65 - 74 ans	47 (13.3)
≥ 75 ans	7 (2)
Total (%)	354 (100)

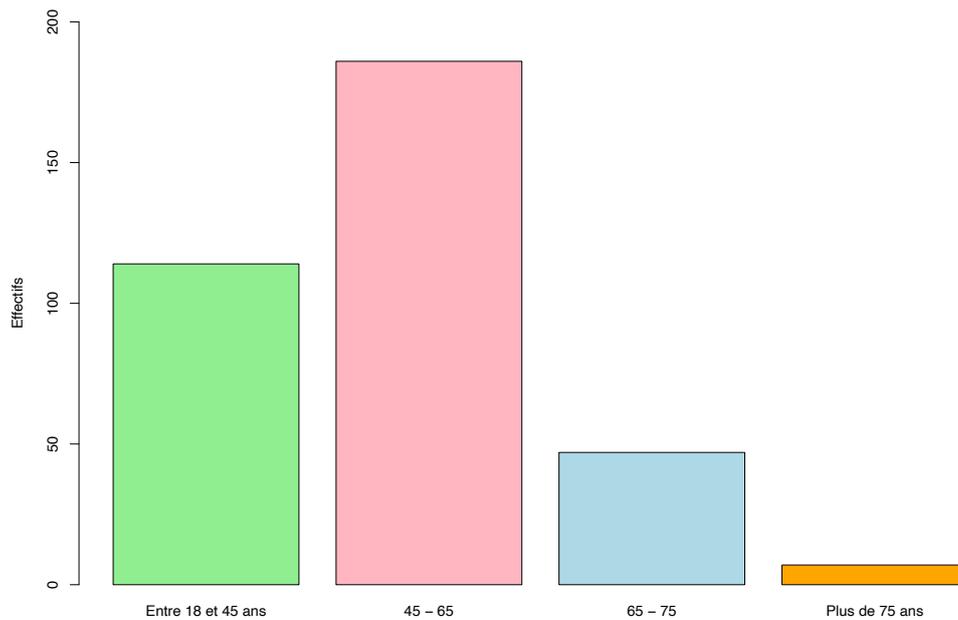


Figure 18 : Répartition de la population en fonction de l'âge

1.3. Antécédents et comorbidités

En ce qui concerne les comorbidités, 18% des participants souffraient de diabète, 55% d'hypertension, 48% de dyslipidémie et 52% avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire. Le temps moyen \pm ET sous dialyse avant la transplantation était de 3,4 ans \pm 3,4 (Tableau 20).

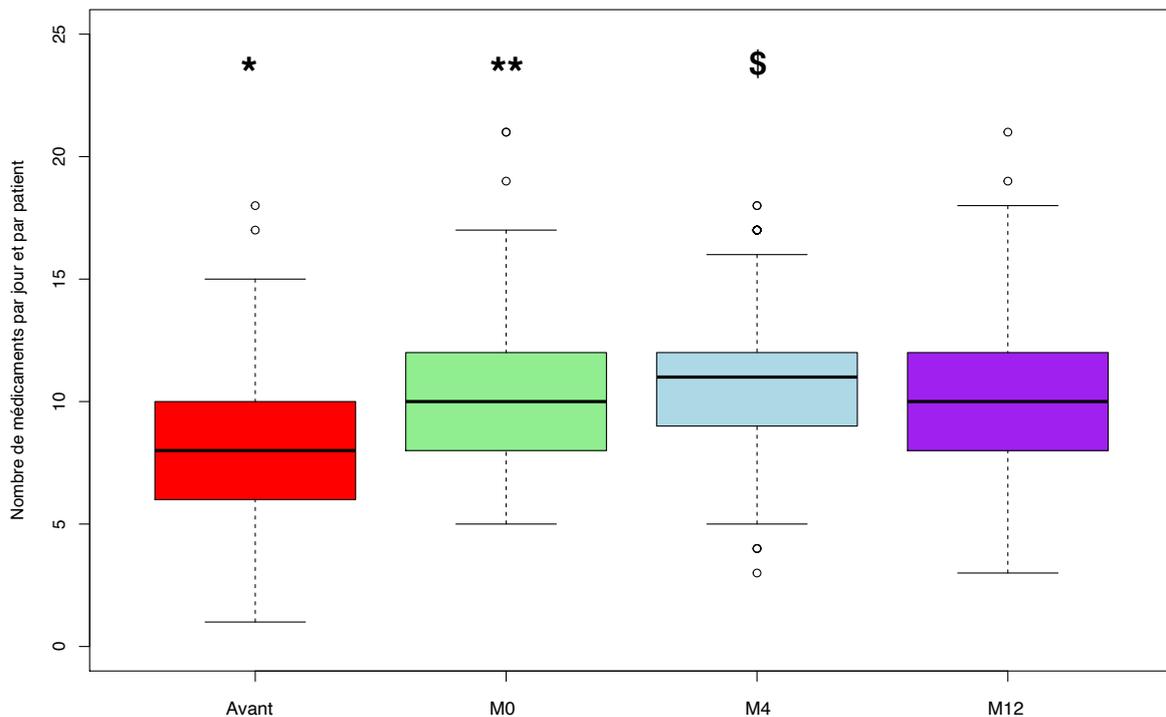
Tableau 20 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques des patients	Total (N=354)
Indice de masse corporelle (kg/m²)	25 (23-29)
Maladie cardiovasculaire	185 (52,3%)
Hypertension	194 (54,8%)
Dyslipidémie	171 (48,3%)
Diabète	63 (17,8%)
Antécédent de cancer	25 (7,1%)
Statut tabagique	
Non-fumeur	217 (61,3%)
Fumeur	54 (15,3%)
Ancien fumeur	83 (23,4%)
Consommation d'alcool	10 (2,8%)
Étiologie de la maladie rénale chronique	
Néphropathie diabétique	26 (7,3%)
Glomérulonéphrite	112 (31,6%)
Néphropathie héréditaire	4 (1,1%)
Néphropathie hypertensive	27 (7,6%)
Néphrite interstitielle	14 (4,0%)
Malformations des reins et des voies urinaires	29 (8,2%)
Polykystose rénale	59 (16,7%)
Néphropathie vasculaire	17 (4,8%)
Autres néphropathies	18 (5,1%)
Indéterminée	48 (13,6%)
Transplantation rénale antérieure	
Aucune	306 (86,4%)
1	43 (12,1%)
2	5 (1,4%)
Temps de dialyse (années)	3,36 (3,35)

Les résultats sont exprimés sous la forme de n (%), de la médiane (intervalle interquartile) ou de la moyenne ± écart-type

2. Nombre de médicaments prescrits

Les 354 participants à l'étude ont pris un total de 2 707 médicaments avant la transplantation et 3 444 12 mois après la transplantation. Le nombre moyen \pm ET de médicaments prescrits quotidiennement par individu était respectivement de 8 ± 3 , 10 ± 3 , 11 ± 3 et 10 ± 3 avant la transplantation, à M0, à M4 et à M12 (Figure 19).



Les différences dans le temps étaient statistiquement significatives (analyse de la variance, $P < 0,001$).

* $P < 0,001$ pour les comparaisons entre avant la transplantation et M0, M4 et M12 (après correction de Bonferroni).

**Différences entre M0 et M4, et M0 et M12 non significatives (après correction de Bonferroni).

\$ $P < 0,001$ entre M4 et M12 (après correction de Bonferroni).

Figure 19 : Nombre de médicaments quotidiens pendant l'IRT (avant la transplantation du rein, à la sortie après la transplantation du rein (M0), et quatre et 12 mois après la transplantation du rein (M4 et M12))

Les proportions de patients avec polypharmacie et hyperpolypharmacie à M12 étaient respectivement de 94% et 38%.

Respectivement, 21%, 42%, 53% et 38% des patients prenaient au moins 10 médicaments avant la transplantation, à M0, M4 et M12.

3. L'analyse des classes médicamenteuses

Avant la transplantation, les trois classes de médicaments ATC les plus courantes sont :

- Les médicaments pour le système cardiovasculaire,
- Les médicaments agissant sur le tube digestif et le métabolisme,
- Les médicaments agissant sur le sang et les organes hématopoïétiques.

A M12, les trois classes d'ATC les plus courantes sont :

- Les immunosuppresseurs,
- Les médicaments du système cardiovasculaire,
- Les médicaments agissant sur les voies digestives et le métabolisme (Tableau 21).

Tableau 21 : Les classes ATC les plus courantes au cours de l'ESRD (avant la transplantation de rein, à la sortie après la transplantation de rein (M0), et quatre et 12 mois après la transplantation de rein (M4 et M12)

Classes ATC prescrites aux patients				
CLASSES ATC*	Avant n (%)	M0 n (%)	M4 n (%)	M12 n (%)
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	901 (33%)	767 (21%)	896 (24%)	1000 (29%)
<i>C07 : Bêtabloquants</i>	185	195	221	231
<i>C08 : Inhibiteurs Calciques</i>	113	222	207	199
<i>C02 : Antihypertenseurs</i>	78	180	161	172
<i>C10 : Hypolipidémiants</i>	173	48	130	176
<i>C09 : Médicaments Agissant sur le Système Rénine-Angiotensine</i>	171	33	85	128
<i>C03 : Diurétiques</i>	163	77	78	79
<i>C01 : Médicaments en Cardiologie</i>	17	9	12	13
<i>C05 : Vasculoprotecteurs</i>	0	3	2	2
<i>C04 : Vasodilatateurs Périphériques</i>	1	0	0	0
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	536 (20%)	615 (17%)	751 (20%)	792 (23%)
<i>A02 : Médicaments des Troubles de l'Acidité</i>	142	323	277	242
<i>A11 : Vitamines</i>	201	37	192	267
<i>A10 : Médicaments du Diabète</i>	66	109	152	159
<i>A12 : Suppléments Minéraux</i>	98	95	102	94
<i>A07 : Antidiarrhéiques, Antiinflammatoires et Anti-Infectieux Intestinaux</i>	9	19	12	13
<i>A06 : Médicaments de la Constipation</i>	7	19	6	9
<i>A03 : Médicaments des Désordres Fonctionnels Gastro-Intestinaux</i>	6	10	3	3
<i>A09 : Médicaments de la Digestion, Enzymes Incluses</i>	3	2	3	3
<i>A05 : Thérapeutique Hépatique Et Biliaire</i>	2	0	1	2
<i>A01 : Préparations Stomatologiques</i>	0	1	3	0
<i>A16 : Autres Médicaments des Voies Digestives et du Métabolisme</i>	2	0	0	0

ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	13 (0.5%)	703 (19%)	678 (18%)	651 (19%)
<i>L04 : Immunosuppresseurs</i>	13	703	678	651
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	366 (14%)	407 (11%)	386 (10%)	332 (10%)
<i>B03 : Préparations Antianémiques</i>	255	255	220	160
<i>B01 : Antithrombotiques</i>	110	149	165	172
<i>B05 : Substituts du Sang et Solutions de Perfusion</i>	0	3	1	0
<i>B02 : Antihémorragiques</i>	1	0	0	0
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	155 (6%)	314 (9%)	338 (9%)	353 (10%)
<i>H02 : Corticoïdes à Usage Systémique</i>	42	288	289	300
<i>H05 : Médicaments de l'Équilibre Calcique</i>	93	6	32	35
<i>H03 : Médicaments de la Thyroïde</i>	20	19	17	18
<i>H04 : Hormones Pancréatiques</i>	0	1	0	0
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	7 (0.3%)	469 (13%)	328 (9%)	56 (2%)
<i>J01 : Antibactériens à Usage Systémique</i>	1	319	214	23
<i>J05 : Antiviraux à Usage Systémique</i>	4	136	103	30
<i>J02 : Antimycosiques à Usage Systémique</i>	0	13	8	2
<i>J06 : Immunserums et Immunoglobulines</i>	1	0	3	1
<i>J04 : Antimycobactériens</i>	1	1	0	0
SYSTEME NERVEUX	157 (6%)	160 (4%)	113 (3%)	122 (4%)
<i>N05 : Psycholeptiques</i>	86	92	60	56
<i>N02 : Analgésiques</i>	23	35	20	25
<i>N03 : Antiépileptiques</i>	24	15	15	25
<i>N06 : Psychoanaleptiques</i>	21	13	11	14
<i>N07 : Autres Médicaments du Système Nerveux</i>	2	5	3	2
<i>N04 : Antiparkinsoniens</i>	1	0	0	0
DIVERS	427 (16%)	22 (1%)	32 (1%)	17 (0.5%)
<i>V03AE : Médicaments de l'Hyperkaliémie et de l'Hyperphosphatémie</i>	420	19	32	16
<i>V03AF : Médicaments Détoxifiants dans un Traitement Cytostatique</i>	7	3	0	1
AUTRES CLASSES PHARMACOLOGIQUES	145 (5%)	165 (5%)	179 (5%)	121 (4%)
<i>Produits antiparasitaires, insecticides et répulsifs</i>	0	101	85	8
<i>Système musculo-squelettique</i>	48	2	20	42
<i>Bicarbonate de sodium</i>	19	23	37	30
<i>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</i>	21	11	23	22
<i>Système respiratoire</i>	37	12	12	10
<i>Organes sensoriels</i>	4	14	1	5
<i>Dermatologiques</i>	2	2	1	4
<i>Pas de code ATC</i>	12	0	0	0
<i>Non commercialisé en France</i>	2	0	0	0
Total	2707	3622	3701	3444

*Les principales classes de médicaments apparaissent en caractères gras. Le dénominateur est le nombre total de prescriptions de médicaments.

L'utilisation d'agents antihypertenseurs a considérablement varié de l'IRT traitée par hémodialyse à la transplantation dans cette étude. En effet, on observe une augmentation significative de l'utilisation des inhibiteurs calciques et des antihypertenseurs centraux, ainsi qu'une diminution de l'utilisation des diurétiques et des agents agissant sur le système rénine angiotensine après la transplantation. Sans surprise, l'utilisation de médicaments spécifiques pour les soins de dialyse (tels que ceux pour le traitement de l'hyperphosphatémie) a diminué après la transplantation.

Concernant les agents antidiabétiques, ils étaient plus fréquemment prescrits 12 mois après la transplantation qu'avant la transplantation.

Il est également constaté une utilisation plus importante de médicaments pour les troubles liés à l'acidité gastrique.

Immédiatement après la transplantation (M0), la combinaison d'agents immunosuppresseurs la plus couramment prescrite était le mycophénolate mofétil et le tacrolimus (chez 240 patients (68%)) (Tableau 22). Au total, 287 patients (81%) prenaient des corticostéroïdes (données non présentées).

Tableau 22 : Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs à la sortie après une transplantation rénale (M0)

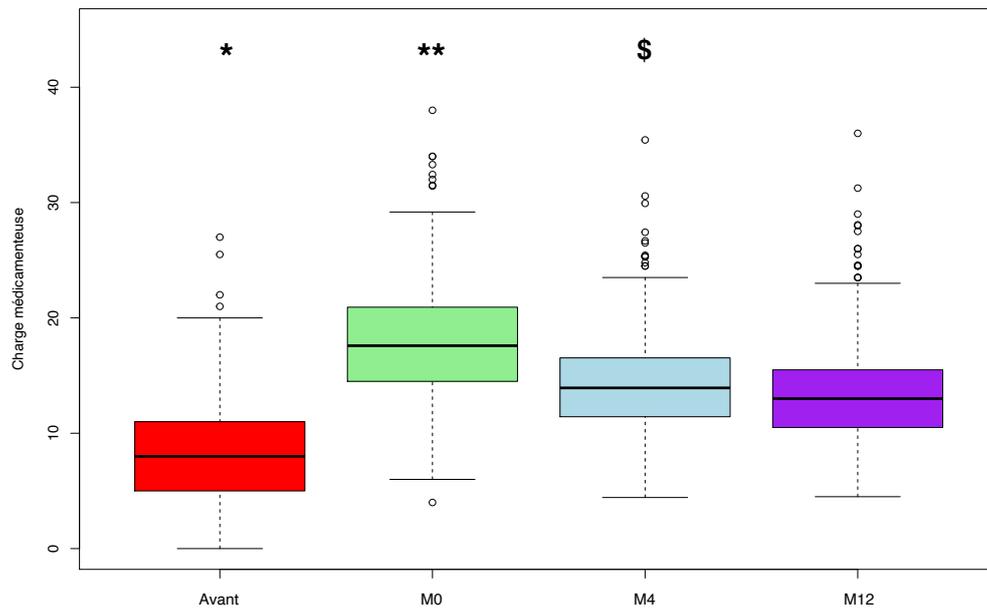
Traitement immunosuppresseurs	Total (N=354)
Traitement d'induction	
Basiliximab	193 (54,5%)
Globuline antithymocyte	160 (45,2%)
<i>avec Ig intraveineuses</i>	6 (1,7%)
Basiliximab + Globuline antithymocyte	1 (0,3%)
Traitement de maintien	
MMF + tacrolimus	240 (67,8%)
MMF + cyclosporine	97 (27,4%)
MMF + everolimus	1 (0,3%)
Tacrolimus + everolimus	14 (4,0%)
Tacrolimus + azathioprine	2 (0,6%)

MMF: mycophenolate mofetil

4. La charge médicamenteuse (« Pill burden »)

Pour rappel, la charge médicamenteuse ou « pill burden » correspond au nombre de comprimés/pilules pris par voie orale quotidiennement pour un patient.

La charge médicamenteuse moyenne \pm ET (médicaments oraux uniquement) avant la transplantation est de $8,2 \pm 4,5$, ce qui est significativement plus faible qu'à chaque instant après la transplantation ($p < 0,001$). La charge médicamenteuse la plus élevée a été enregistrée immédiatement après la transplantation ($18,0 \pm 4,9$). À M12, la charge médicamenteuse moyenne était de $13,6 \pm 4,8$ (Figure 20).



Les différences dans le temps étaient statistiquement significatives (analyse de la variance, $P < 0,001$).

* $P < 0,001$ pour les comparaisons entre avant la transplantation et M0, M4 et M12 (après correction de Bonferroni).

** $P < 0,001$ entre M0 et M4, et entre M0 et M12 (après correction de Bonferroni).

\$ $P=0,003$ entre M4 et M12 (après correction de Bonferroni).

Figure 20 : Charge médicamenteuse en comprimé pendant ESRD (avant transplantation rénale, à la sortie après transplantation rénale (M0), et quatre et 12 mois après transplantation rénale (M4 et M12))

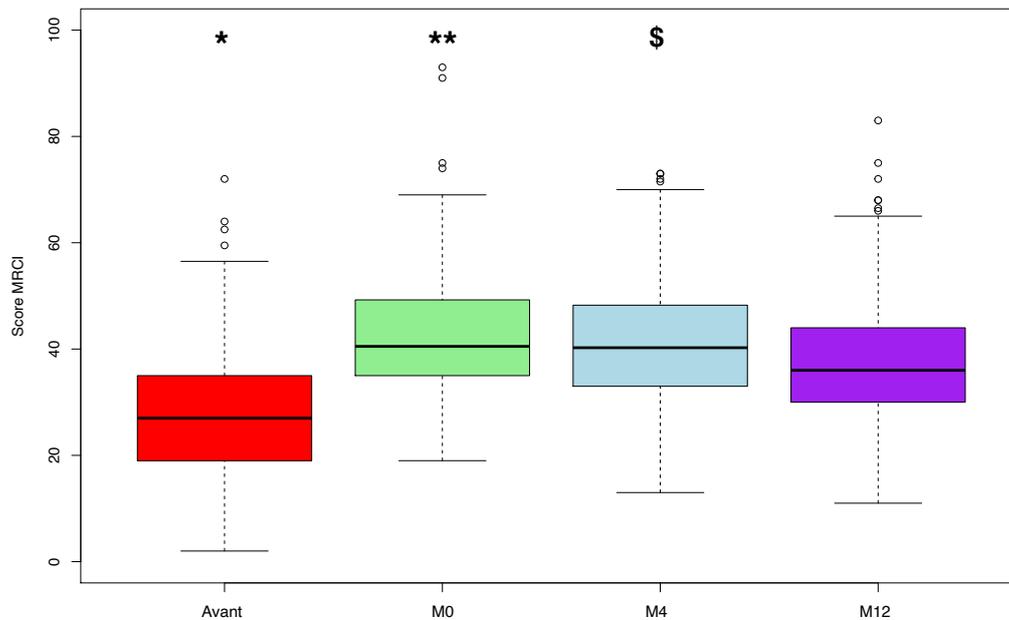
5. Complexité du régime médicamenteux (MRCI)

Le MRCI \pm ET moyen avant la transplantation était de $27,7 \pm 11,9$ (intervalle : 2,0 - 72,0). Le MRCI était significativement plus élevé à M0, M4 et M12 qu'avant la transplantation ($p < 0,001$ pour tous). À M12, la moyenne \pm ET MRCI était de $37,5 \pm 11,9$ (intervalle : 11,0 - 83,0) (Figure 21). Le composant qui a le plus contribué au MRCI à chaque instant était le composant B (c'est-à-dire la fréquence de prise) (Tableau 23).

Tableau 23 : L'évolution dans le temps des composantes du MRCI pendant l'ESRD (avant la transplantation du rein, à la sortie après la transplantation du rein (M0), et quatre et douze mois après la transplantation du rein (M4 et M12))

	Avant (N=354)	M0 (N=352)	M4 (N=348)	M12 (N=344)
Composant A	10,4 ± 4,76	12,9 ± 4,55	13,1 ± 4,47	12,2 ± 4,52
Composant B	11,6 ± 5,06	16,9 ± 4,87	16,3 ± 4,84	15,0 ± 5,24
Composant C	5,64 ± 3,05	12,5 ± 3,67	11,7 ± 3,43)	10,3 ± 3,10
Total MRCI	27,7 ± 11,9	42,3 ± 11,2	41,2 ± 11,3	37,5 ± 11,9

Les résultats sont exprimés sous la forme de la moyenne ± l'écart type



Les différences dans le temps étaient statistiquement significatives (analyse de la variance, $P < 0,001$).
 * $P < 0,001$ pour les comparaisons entre avant la transplantation et M0, M4 et M12 (après correction de Bonferroni).
 **Différence entre M0 et M4 non significative, et $P < 0,001$ entre M0 et M12 (après correction de Bonferroni).
 \$ $P < 0,001$ entre M4 et M12 (après correction de Bonferroni).

Figure 21 : Le MRCI pendant l'ESRD (avant la transplantation, à la sortie après la transplantation du rein (M0), et 4 et 12 mois après la transplantation (M4 et M12))

6. Facteurs associés au score MRCI, 12 mois après la transplantation

Le risque d'avoir un MRCI supérieur à 37,5 augmentait considérablement lorsque les patients souffraient de diabète (odds ratio [intervalle de confiance à 95%] = 4,97 [2,51;10,45]) ou de dyslipidémie (2,01 [1,23; 3,27]).

Dans l'analyse multivariée, on constate que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'hypertension et une maladie cardiovasculaire n'étaient pas significativement associés au risque d'avoir un MRCI supérieur à 37,5 (Tableau 24).

Tableau 24 : Facteurs associés à un MRCI >37,5, 12 mois après la transplantation rénale

	Modèle brut		Modèle ajusté	
	OR [95% IC]	P value	OR [95% IC]	P value
Age au moment de la transplantation rénale (en année)	1,03 [1,01; 1,05]	0,001	1,01 [0,99; 1,03]	0,47
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	1,07 [1,02; 1,13]	0,005	1,04 [0,99; 1,10]	0,15
Maladies cardiovasculaires				
Non	1			
Oui	1,90 [1,23; 2,94]	0,004	1,46 [0,91; 2,34]	0,12
Dyslipidémie				
Non	1			
Oui	2,90 [1,87; 4,52]	<0,001	2,01 [1,23; 3,27]	0,005
Diabète				
Non	1			
Oui	7,03 [3,68; 14,42]	<0,001	4,97 [2,51; 10,45]	<0,001

OR : Odds ratio, IC : Intervalle de confiance. Le sexe, l'hypertension et les antécédents de cancer ont été testés dans une analyse univariée mais ne répondaient pas aux critères d'inclusion dans l'analyse multivariable (p=0,78, 0,83 et 0,14, respectivement).

XII. Discussion

Les résultats actuels donnent un aperçu de la charge médicamenteuse pour le patient et du type de médicaments prescrits chez les personnes ayant subi une transplantation rénale dans une indication d'IRT. Les trois paramètres de l'étude (le nombre de médicaments quotidiens, le nombre de médicaments oraux quotidiens et le MRCI) ont tous évolué dans la même direction, avec une augmentation de 35% du MRCI lors de la comparaison entre la période avant la transplantation rénale et 12 mois après la transplantation. Dans une analyse multivariée, le diabète et la dyslipidémie étaient associés au fait d'avoir un score MRCI élevé.

L'étude réalisée sur la cohorte CKD-REIN, incluant plus de 3000 patients atteints de MRC (au stade pré-dialyse), avait déjà mis en évidence que plus de 75% des patients inclus recevaient au moins 5 médicaments par jour.⁷⁵ La prévalence de la polypharmacie dans diverses cohortes de MRC non IRT varie de 72% à 80%,^{3,4} ces valeurs s'expliquent par l'âge avancé des patients et les multiples comorbidités dont ils sont atteints. Dans notre étude, 53% des patients (à M4) et 38% (à M12) ont été classés dans le groupe « hyperpolypharmacie ».

1. Les médicaments les plus prescrits

Nos résultats offrent un aperçu des médicaments à long terme (autres que les immunosuppresseurs) couramment prescrits aux transplantés rénaux. Lors de la sortie après transplantation rénale (M0), les classes d'ATC les plus courantes (autres que les immunosuppresseurs et les corticostéroïdes) étaient les médicaments pour les troubles liés à l'acidité, les antibactériens à usage systémique et les préparations antianémiques. Douze mois après la transplantation, les classes d'ATC les plus courantes (à l'exception des immunosuppresseurs et des corticostéroïdes) étaient les bêtabloquants, les médicaments pour les troubles liés à l'acidité et les vitamines. En effet, la plupart des patients recevront inévitablement un traitement immunosuppresseur à vie et d'autres médicaments nécessaires pour gérer leurs comorbidités (en particulier les maladies cardiovasculaires), prévenir les infections virales et bactériennes et soulager les événements indésirables gastro-intestinaux associés aux immunosuppresseurs.

2. La charge médicamenteuse et polypharmacie

Parallèlement à l'augmentation de la polypharmacie, nous avons constaté que la charge quotidienne de médicaments oraux (« pill burden ») augmentait pendant la période post-transplantation. La charge médicamenteuse quotidienne en comprimés dans la période qui suivait la transplantation rénale dépassait largement la charge médicamenteuse orale d'avant la transplantation (sous dialyse), passant de 8,2 avant la transplantation à 18,0 à M0 pour redescendre ensuite à 13,6 à M12; cela s'expliquait principalement par l'instauration d'un traitement immunosuppresseur intensif et d'une prophylaxie des complications de la greffe. En comparaison, une étude transversale de 12 mois menée en Inde a révélé que la charge médicamenteuse orale quotidienne variait entre 10 et 32 immédiatement après la transplantation rénale et entre 7 et 28, 12 mois plus tard.⁷⁶ Une autre étude rétrospective (sur 68 receveurs de transplantation rénale aux États-Unis) a révélé que la charge médicamenteuse quotidienne orale était de 17, deux ans après la transplantation.⁷⁷

Dans la littérature, la polypharmacie a été associée à une mauvaise observance médicamenteuse.¹⁶ Les conséquences de la non-observance des médicaments chez les receveurs de greffe peuvent être graves : un risque accru de rejet aigu ou chronique du greffon, de transplantation répétée et de décès.

De plus, une analyse récente concernant les receveurs d'une greffe de rein a montré que le nombre de médicaments et la charge hebdomadaire totale de comprimés étaient en général associés à une mauvaise qualité de vie et à de mauvais scores pour certaines sous-échelles de KDQOL-36 (telles que le fonctionnement physique et la sévérité de la douleur).⁹ Élaboré en 2002, le KDQOL-36 est un auto-questionnaire destiné à mesurer les répercussions de la maladie rénale et de son traitement sur la vie quotidienne des sujets.⁷⁸⁻⁸⁰

3. Comparaison du MRCI et de la charge médicamenteuse

Le MRCI précédemment validé par George J et al. en 2004¹¹ peut fournir plus d'informations que le nombre de médicaments et la charge médicamenteuse, car il tient compte de facteurs tels que la fréquence d'administration et la voie d'administration. La présente étude est la première à avoir évalué de manière systématique le MRCI à plusieurs temps, avant et après la transplantation rénale.

Lorsque nous comparons nos résultats avec ceux de la littérature sur les cohortes de patients non transplantés, il est clair que les receveurs de transplantation rénale ont une charge médicamenteuse élevée.⁸¹ Lors de l'étude du MRCI dans des cohortes de patients atteints de

maladies chroniques, Libby et al. ont déclaré que le MRCI total moyen était le plus élevé dans une cohorte de patients gériatriques souffrant de dépression (25,4 ; avec des valeurs allant de 6 à 64). Les patients diabétiques avaient le second score MRCI le plus élevé (23,0; avec des valeurs allant de 4 à 65,5), suivis des patients infectés par le VIH (21,8; avec des valeurs allant de 2 à 67,5) et des patients atteints d'hypertension (17,8; avec des valeurs allant de 3 à 46).¹² Ces scores étaient cependant bien inférieurs à ce que l'on retrouve chez les patients transplantés rénaux.

Dans l'étude de K. Parker et al. portant sur 157 patients âgés de $76 \pm 7,2$ ans atteints de MRC au stade 5 (DFGe $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), le MRCI moyen \pm ET était estimé à $22,8 \pm 7,7$.⁸² Ces résultats concordent avec ceux de notre étude, puisqu'avant la transplantation, sur une cohorte bien plus importante (354 contre 157 dans l'étude de K. Parker et al.), le MRCI moyen \pm ET est de $27,7 \pm 11,9$.

Ainsi, les pathologies chroniques, quelles que soient leurs origines, possèdent des scores MRCI très proches. On peut donc supposer que la mise sous dialyse, bien que très contraignante pour le patient car l'obligeant à subir plusieurs séances hebdomadaires, ne semble pas directement augmenter la complexité du régime médicamenteux.

Enfin, nous pouvons comparer nos résultats à un précédent rapport établi sur un groupe de patients transplantés cardiaques.⁸³ Malgré des résultats proches, on note une différence concernant l'évolution du score au cours du temps. En effet, le MRCI moyen \pm ET dans notre cohorte de transplantation rénale était la plus élevée à M0 ($42,3 \pm 11,2$) et était toujours élevé 12 mois après la transplantation ($37,5 \pm 11,9$) contrairement à la cohorte de transplantés cardiaques qui retrouvait un MRCI moyen de $37,2 \pm 9,6$ à la sortie de la greffe et qui ne changeait pas de manière significative avec le temps ($P = 0,55$). Cette différence avec notre cohorte est difficilement explicable car, dans la cohorte de patients transplantés cardiaques, les composantes du score MRCI n'étaient pas détaillées. Cependant, chez les patients transplantés rénaux, le score MRCI était principalement influencé par la fréquence d'administration.

4. L'étude des facteurs de risques et des effets indésirables des médicaments

La dyslipidémie et le diabète sont deux complications post-transplantation bien connues liées (au moins en partie) aux agents immunosuppresseurs. En effet, les stéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine entraînent généralement des anomalies quantitatives et qualitatives dans les niveaux de lipoprotéines de très faible densité, de faible densité et de haute densité, et le diabète sucré post-transplantation est devenu un EI majeur des médicaments immunosuppresseurs.⁸⁴⁻⁸⁶ Ces deux comorbidités ont été identifiées comme des facteurs indépendants associés à un MRCI élevé 12 mois après la transplantation rénale. Alors que la dyslipidémie peut refléter des patients plus malades avec un plus grand nombre de médicaments, on peut également raisonnablement supposer que le traitement antidiabétique (y compris les injections multiples d'insuline et d'agents poly-antidiabétiques) conduit à un MRCI élevé - d'autant plus que ce dernier est entraîné par la voie d'administration et la fréquence de dosage. Comme mentionné ci-dessus, Libby et al. ont constaté que le diabète faisait partie des maladies chroniques obtenant les MRCI les plus élevés.¹² Conformément à un article publié précédemment,⁸⁷ l'âge et le sexe n'étaient pas associés à un MRCI élevé dans la présente étude. Le MRCI pourrait être utilisé pour simplifier les schémas thérapeutiques. En ayant connaissance du score MRCI pour son patient, le pharmacien pourrait tenter de réduire le nombre de médicaments sur ordonnance et surveiller les médicaments en vente libre qui seraient superflus, privilégier les schémas posologiques une fois par jour et des instructions d'administration réduites. Cependant, cela reste difficilement applicable chez tous les patients. Pour exemple, chez les patients âgés, l'utilisation de médicament par voie topique permet de limiter les effets indésirables systémiques mais augmente considérablement le score MRCI.⁸⁸

Un autre moyen possible de simplifier le régime médicamenteux serait d'introduire des « polypills ». Le « polypills » signifie que dans une seule et unique pilule de médicaments, il est possible de combiner plusieurs principes actifs différents (plus de deux a priori). Plusieurs spécialités commercialisées combinent deux (voire trois) principes actifs, notamment dans la classe des antihypertenseurs, des antidiabétiques, ou encore celle des antalgiques. En revanche, la combinaison de multiples principes actifs telle que suggérée par Wald et Law⁸⁹ (jusqu'à 6 principes actifs différents dans une même pilule) n'est pas encore commercialisée, mais tendrait à se développer notamment dans le traitement des maladies cardiovasculaires.⁹⁰ Toujours selon Wald et Law,⁸⁹ le « polypills » pourrait diminuer de 80% la mortalité des maladies cardiovasculaires.

La promotion systématique d'une approche de «déprescription» (définie comme l'arrêt des médicaments présentant le rapport bénéfice / risque le plus faible) pourrait également réduire utilement la charge de traitement.^{91,92} Cependant, on ne sait pas si la réduction du MRCI a des effets positifs sur les résultats des soins de santé cliniquement pertinents tels que l'observance, la santé globale et la qualité de vie.

5. Les limites de l'étude

Cette étude avait plusieurs contraintes. Premièrement, nous avons évalué rétrospectivement les médicaments à partir des ordonnances enregistrées dans les dossiers médicaux électroniques des patients. Par conséquent, nous n'avons pas pu déterminer si les médicaments avaient effectivement été pris par le patient. Il est également possible que certains médicaments ne soient pas correctement renseignés ou aient été oubliés sur les comptes rendus d'hospitalisation. En effet, les médicaments renseignés avant la transplantation sont basés essentiellement sur les ordonnances apportées par le patient au moment de son hospitalisation, la dernière ordonnance disponible dans la base de données de l'hôpital, ou tout simplement à partir de la déclaration du patient. Cette caractéristique signifie également que nous n'avons pas enregistré dans notre étude l'utilisation de médicaments en vente libre ou prescrits par un autre professionnel de santé, ce qui, chez certains patients, peut grandement contribuer à la complexité des médicaments.

Deuxièmement, notre étude a été réalisée dans un seul site de transplantation rénale et n'a donc pas abordé les différences potentielles dans les schémas de prescription d'un centre à l'autre.

Ensuite, le MRCI reste encore aujourd'hui très peu utilisé dans les études et les faibles documentations disponibles à son sujet rendent les interprétations très diverses.

Enfin, nous n'avons pas évalué l'association entre le MRCI et les résultats cliniques. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la relation entre le MRCI, l'observance des traitements et les résultats cliniques chez les transplantés rénaux.

6. Les forces de l'étude

La principale force de la présente étude a été sa triple évaluation de la charge médicamenteuse (le nombre de médicaments, le nombre de médicaments oraux quotidien et le MRCI) à différents moments au cours de l'IRT.

De plus, l'étude se base sur les données provenant d'un échantillon assez conséquent de patients. En effet, on compte 354 patients sur les 425 ayant subi une transplantation rénale au CHU d'Amiens entre le 1er janvier 2012 et le 15 juin 2018, dont 12 patients ayant bénéficié d'une greffe préemptive. Enfin, pour la majorité des patients, nous disposions de données assez précises, en particulier concernant les instructions des médicaments, et seuls 41 patients ont été perdus de vue au cours de l'étude.

XIII. Conclusion

Nos résultats ont mis en évidence une lourde charge médicamenteuse et un MRCI élevé chez les patients transplantés. La charge médicamenteuse était plus élevée à tous les moments après la transplantation qu'avant la transplantation. D'autres évaluations doivent être menées, notamment sur l'impact de la charge médicamenteuse et du MRCI sur des résultats cliniques concrets tels que le rejet aigu de la transplantation, l'observance du traitement, la qualité de vie, la survie des allogreffes et le nombre d'hospitalisations.

XIV. Bibliographie

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Tonelli M, Wiebe N, Manns BJ, Klarenbach SW, James MT, Ravani P, et al. M, Wiebe N, Manns BJ, et al. Comparison of the Complexity of Patients Seen by Different Medical Subspecialists in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184852. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4852
3. Schmidt IM, Hübner S, Nadal J, Titze S, Schmid M, Bärthlein B, et al., Hübner S, Nadal J, et al. Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):663-672. doi:10.1093/ckj/sfz046
4. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al., Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2811-2823. doi:10.1111/bcp.13738
5. Hayward S, Hole B, Denholm R, et al. International prescribing patterns and polypharmacy in older people with advanced chronic kidney disease: results from the European Quality study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Published online June 16, 2020. doi:10.1093/ndt/gfaa064
6. St Peter WL. Management of Polypharmacy in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2015;28(4):427-432. doi:10.1111/sdi.12377
7. Kaplan B, Mason NA, Shimp LA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part I: Characterization and drug-related problems. *Ann Pharmacother.* 1994;28(3):316-319. doi:10.1177/106002809402800303
8. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005;46(4):669-680. doi:10.1053/j.ajkd.2005.07.001
9. Woźniak I, Kolonko A, Chudek J, Nowak Ł, Farnik M, Więcek A. Influence of Polypharmacy on the Quality of Life in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018;50(6):1896-1899. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.128
10. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, et al. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2013;20(3):499-505. doi:10.1136/amiajnl-2012-001272

11. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369-1376. doi:10.1345/aph.1D479
12. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther.* 2013;35(4):385-398.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2013.02.019
13. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(4):750-756. doi:10.1007/s11096-014-9963-4
14. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):814-822. doi:10.1001/archinternmed.2010.495
15. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 1982. 2000;50(11):1599-1605. doi:10.1016/s0277-9536(99)00468-2
16. Murray MD, Kroenke K. Polypharmacy and medication adherence: small steps on a long road. *J Gen Intern Med.* 2001;16(2):137-139.
17. Haute Autorité de Santé S des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades. *Guide Du Parcours de Soins - Maladie Rénale Chronique de l'adulte.*; 2012. Accessed August 19, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf
18. National Kidney Foundation, Inc. NKF KDOQI : Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;37(1):S1-S266.
19. DR GERMAN C. VIDAL - Insuffisance rénale chronique - La maladie. Published July 21, 2020. Accessed August 24, 2020. https://www.vidal.fr/recommandations/1832/insuffisance_renale_chronique/la_maladie/
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
21. Haute Autorité de Santé. *Diagnostic de l'insuffisance Rénale Chronique - Bon Usage Des Technologies de Santé.*; 2012. Accessed October 28, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf

22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
23. 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 JASN.* 2005;16(3):763-773. doi:10.1681/ASN.2004070549
24. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-884. doi:10.1056/NEJM199403313301301
25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
26. Masson I, Flamant M, Maillard N, et al. *MDRD Versus CKD-EPI Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients, Transplantation.* Vol 95-Issue 10.; 2013.
27. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28. doi:10.1038/ki.2010.483
28. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
29. Jager KJ, van Dijk PC, Dekker FW, Cornet R, Krediet RT, Briggs JD. The European Registry: where do we stand? *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2000;20 Suppl 2:S118-120.
30. European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). *ERA-EDTA Registry Annual Report 2017.*; 2019:152. <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2017.pdf>
31. USRDS - United States Renal Data System. USRDS Annual data report - Chapter 11: International Comparisons. 2018;2-ESRD in the United States:549-594.
32. Agence de la biomédecine. R.E.I.N. (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie). Published July 2, 2020. Accessed November 11, 2020. <https://www.agence-biomedecine.fr/R-E-I-N-Reseau-Epidemiologique-et-Information-en-Nephrologie>

33. Agence de la biomédecine. *Rapport Annuel 2018 - Réseau Epidémiologie et Information En Néphrologie.*; 2018:404. Accessed November 26, 2020. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf
34. BBraun - Sharing Expertise. Traitement d'hémodialyse. Accessed January 21, 2021. <https://www.bbraun.fr/fr/patients/insuffisance-renale/diagnostic-insuffisance-renale/hemodialyse.html>
35. Photographie De Stock De Haute Résolution : Téléchargez Des Images De Stock Libres De Droits. Dreamstime. Accessed April 19, 2021. <https://fr.dreamstime.com>
36. Azura Vascular Care. Central Venous Catheter Placement | CVC Insertion. Azura Vascular Care. Accessed April 19, 2021. <https://www.azuravascularcare.com/medical-services/dialysis-access-management/central-venous-catheter-placement/>
37. Le Centre de Néphrologie, SOUWEINE JS. Qu'est-ce-que l'abord de dialyse ? CNL. Published July 20, 2020. Accessed April 19, 2021. <https://www.nephrologuemontpellier.fr/post/nephrologie-abord-de-dialyse>
38. Gokal R, McHugh M, Fryer R, Ward MK, Kerr DN. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: one year's experience in a UK dialysis unit. *Br Med J.* 1980;281(6238):474-477. doi:10.1136/bmj.281.6238.474
39. Gudex CM. Health-related quality of life in endstage renal failure. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1995;4(4):359-366. doi:10.1007/BF01593889
40. Haute Autorité de Santé. Dialyse péritonéale et hémodialyse : informations comparatives. Published online September 2017. Accessed November 26, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_suppléance_renale.pdf
41. Zellweger M, Landtwing B, Binet G. I, Halabi. La dialyse péritonéale : une méthode de suppléance rénale sous-utilisée ? *Rev Médicale Suisse.* 2004;Volume 0. 23735. Accessed November 27, 2020. <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2477/23735>
42. Haute Autorité de Santé. *Transplantation Rénale Accès à La Liste d'attente Nationale. Du Repérage à l'inscription : Critères d'orientation et Indications.*; 2015. Accessed February 20, 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp_greffe_renal_fiche_synthese_criteres_v1_pao.pdf
43. La greffe rénale à partir d'un donneur vivant – Fondation du rein. Published August 20, 2020. Accessed August 20, 2020. <https://www.fondation-du-rein.org/la-greffe-renale-a-partir-dun-donneur-vivant/>
44. Légifrance. *LOI N° 2011-814 Du 7 Juillet 2011 Relative à La Bioéthique.*; 2011:page 11826.

45. Agence de la biomédecine. Qu'est-ce que le don croisé ? Don d'organes.fr. Published May 19, 2016. Accessed April 19, 2021. <https://www.dondorganes.fr/questions/98/quest-ce-que-le-don-crois%C3%A9>
46. Légifrance. *Décret N° 2005-949 Du 2 Août 2005 Relatif Aux Conditions de Prélèvement Des Organes, Des Tissus et Des Cellules et Modifiant Le Livre II de La Première Partie Du Code de La Santé Publique (Dispositions Réglementaires).*; 2005:page 12898.
47. Agence de la biomédecine. *Le Rapport Médical et Scientifique Du Prélèvement et de La Greffe En France.*; 2019. Accessed October 30, 2020. <https://rams.agence-biomedecine.fr/>
48. Agence de la biomédecine, Ministère chargé de la Santé. *Contrat d'objectifs et de Performance Entre l'état et l'Agence de La Biomédecine 2012 - 2015.*; 2012. Accessed November 11, 2020. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cop_biomedecine_vdef.pdf
49. Agence de la biomédecine, Ministère chargé de la Santé. *Contrat d'objectifs et de Performance Entre l'état et l'Agence de La Biomédecine 2017 - 2021.*; 2017. Accessed August 19, 2020. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cop_2017_2021_abm_def-2.pdf
50. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité de l'agence de la biomédecine. Accessed January 21, 2021. <https://rapport-annuel.agence-biomedecine.fr/>
51. Waiser J, Schreiber M, Budde K, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000;15(5):696-700. doi:10.1093/ndt/15.5.696
52. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City Meeting to Maximize the Use of Organs Recovered from the Cadaver Donor. *Am J Transplant.* 2002;2(8):701-711. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x
53. Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation.* 1998;66(12):1697-1701. doi:10.1097/00007890-199812270-00022
54. Macdougall IC. Present and future strategies in the treatment of renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2001;16 Suppl 5:50-55. doi:10.1093/ndt/16.suppl_5.50
55. Haute Autorité de Santé. *Anémie Chez l'insuffisant Rénal : Comment Utiliser Les Agents Stimulant l'érythropoïèse - Bon Usage Des Médicaments.*; 2013. Accessed November 25, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs_bum_epo_v5.pdf

56. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9559):381-388. doi:10.1016/S0140-6736(07)60194-9
57. Hamza E, Metzinger L, Metzinger-Le Meuth V. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. *Cells.* 2020;9(9). doi:10.3390/cells9092039
58. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9559):346-350. doi:10.1016/S0140-6736(07)60165-2
59. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1998;32(5):853-906. doi:10.1016/s0272-6386(98)70145-3
60. Parfrey PS, Foley RN. The Clinical Epidemiology of Cardiac Disease in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1606-1615.
61. VIDAL. Sévélamer : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed January 4, 2021. <https://www.vidal.fr/>
62. Jean G, Chazot C. La vitamine D et l'insuffisance rénale chronique : les douze points essentiels. *Médecine Nucl.* 2015;39(5):420-425. doi:10.1016/j.mednuc.2015.05.002
63. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629-1637. doi:10.1001/archinte.168.15.1629
64. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D Status and Mortality Risk in CKD: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):374-382. doi:10.1053/j.ajkd.2011.03.020
65. Craver L, Marco MP, Martínez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2007;22(4):1171-1176. doi:10.1093/ndt/gfl718
66. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37(7):3119-3120. doi:10.1016/j.transproceed.2005.08.042

67. Gaffo AL, Saag KG. Management of hyperuricemia and gout in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2008;52(5):994-1009. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.035
68. National Kidney Foundation, Inc. Chapter 1: Introduction. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(5):343-346. doi:10.1038/kisup.2012.51
69. Haute Autorité de Santé. *Suivi Ambulatoire de l'adulte Transplanté Rénal Au-Delà de 3 Mois Après Transplantation.*; 2007. Accessed January 4, 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf
70. Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E, et al. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9188):1415-1420. doi:10.1016/S0140-6736(99)08421-4
71. Mourad G. Hypertension artérielle après transplantation rénale. 2011;XI:7.
72. Ptinopoulou AG, Pikilidou MI, Lasaridis AN. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2013;36(2):91-101. doi:10.1038/hr.2012.157
73. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
74. WHOCC - Guidelines. Published November 28, 2020. Accessed November 28, 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
75. Liabeuf S, Laville M. Drug prescription in patients with chronic kidney disease: a true challenge. *Nephrol Dial Transplant.* Published online September 9, 2020:gfaa164. doi:10.1093/ndt/gfaa164
76. Adhikari UR, Taraphder A, Hazra A, Das T. Pill burden does not influence compliance with oral medication in recipients of renal transplant. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(1):21-25. doi:10.4103/0253-7613.174425
77. Hardinger KL, Hutcherson T, Preston D, Murillo D. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(5):427-432. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01032.x
78. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1994;3(5):329-338. doi:10.1007/BF00451725
79. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1013-1023. doi:10.1016/s0895-4356(98)00093-6

80. Boini S, Leplege A, Loos Ayav C, Français P, Ecosse E, Briançon S. Mesure de la qualité de vie dans l'insuffisance rénale chronique terminale - Adaptation transculturelle et validation du questionnaire spécifique Kidney Disease Quality of Life. *Néphrologie Thérapeutique*. 2007;3(6):372-383. doi:10.1016/j.nephro.2007.05.005
81. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):747-753. doi:10.1111/jgs.14682
82. Parker K, Bull-Engelstad I, Aasebø W, et al. Medication regimen complexity and medication adherence in elderly patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2019;23(3):333-342. doi:10.1111/hdi.12739
83. Bryant BM, Libby AM, Metz KR, et al. Evaluating Patient-Level Medication Regimen Complexity Over Time in Heart Transplant Recipients. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):926-934. doi:10.1177/1060028016657552
84. Badiou S, Cristol J-P, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2009;9(4):305-311. doi:10.1007/s11892-009-0047-0
85. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016;6(1):125-134. doi:10.5500/wjt.v6.i1.125
86. Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006;32(5 Pt 2):539-546. doi:10.1016/s1262-3636(06)72809-9
87. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(4):223-229. doi:10.1016/j.amjopharm.2012.06.002
88. Linnebur SA, Vande Griend JP, Metz KR, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-level medication regimen complexity in older adults with depression. *Clin Ther*. 2014;36(11):1538-1546.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2014.10.004
89. N J Wald, M R Law. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;327(7415):586-b-586. doi:10.1136/bmj.327.7415.586-b
90. Rodgers A. A cure for cardiovascular disease? *BMJ*. 2003;326(7404):1407-1408. doi:10.1136/bmj.326.7404.1407
91. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(1):102-115. doi:10.1111/bcp.12140

92. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324

XV. ANNEXES

1. Figures supplémentaires

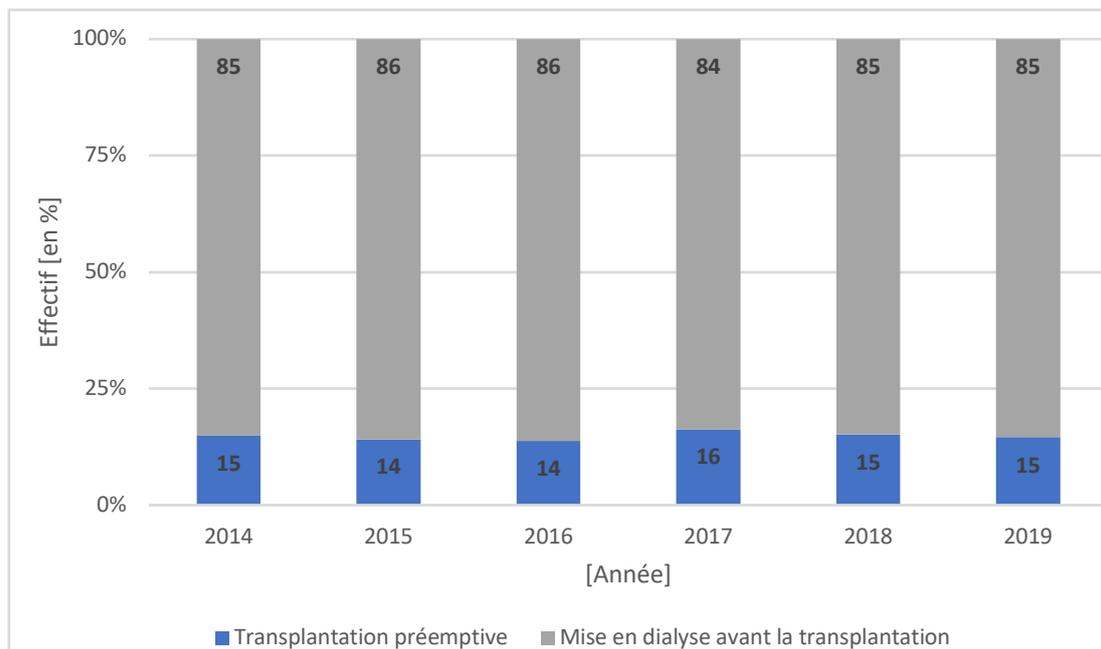


Figure supplémentaire 1 : Évolution du nombre de greffes rénales préemptives

2. Exemples d'indices de complexité des régimes médicamenteux.

Tableau supplémentaire 1 : Patient ayant le MRCI le plus élevé à M12

Prescription	Voie d'administration	Fréquence	Instructions	MRCI A	MRCI B	MRCI C
Acetylsalicylate de lysine 75 mg le midi	Poudres/Granules	Une fois par jour	Dissoudre les comprimés/poudres	2	1	1
Bisoprolol 10 mg le matin	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	1	1
Chlorure de potassium 3x/j	Comprimé oral	Trois fois par jour		1	3	0
Cholecalciferol 1 ampoule/mois	Goutte orale	Prise ponctuelle		2	2	0
Ciclosporine 75 mg le matin, 50 mg le soir	Comprimé oral	Deux fois par jour	Plusieurs unités en même temps	1	2	1
Colchimax ½ cp/j pdt 1 mois	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	1	1
Darbepoetine alfa 100 µg tous les 15 jours	Stylo ampoule /Sous-cutanée	Prise ponctuelle		3	2	0
Enalapril 2,5 mg le matin	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	1	1
Esomeprazole 40 mg un jour sur deux	Comprimé oral	Prise ponctuelle	Dose alternative	1	2	2
Ezetimibe 10 mg le soir	Comprimé oral	Une fois par jour		1	1	0
Febuxostat 80 mg/j	Comprimé oral	Une fois par jour		1	1	0
Furosemide 80 mg le matin, 40 mg le midi	Comprimé oral	Deux fois par jour	Plusieurs unités en même temps	1	2	1
Insuline asparte 14UI matin 12UI midi 12UI soir	Stylo ampoule /Sous-cutanée	Trois fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation Dose alternative	3	3	3
Insuline glargine 24 U le soir	Stylo ampoule /Sous-cutanée	Une fois par jour		3	1	0
Lercanidipine 20 mg le soir	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation Prise/utilisation à des moments précis	1	1	2
Molsidomine 1 - 3x/j	Comprimé oral	Trois fois par jour		1	3	0

Prednisone 10 mg le matin	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	1	3
			Prise/utilisation à des moments précis			
			Cassez ou écrasez les comprimés			
Rilmenidine 1 mg matin et soir	Comprimé oral	Deux fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	2	1
Sulfate ferreux/Acide folique 1/j	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	1	1
Ticagrelor 90 mg 2x	Comprimé oral	Deux fois par jour		1	2	0
Zolpidem ½ le soir	Comprimé oral	Une fois par jour - Au coucher	Dissoudre les comprimés/poudres	1	2	1
TOTAL				29	35	19
				83		

Tableau supplémentaire 2 : Patient ayant le MRCI le plus faible à M12

Prescription	Voie d'administration	Fréquence	Instructions	MRCI A	MRCI B	MRCI C
Acide folique 5 mg/jr le matin	Comprimé oral	Une fois par jour		1	1	0
Azathioprine 75 mg/jr	Comprimé oral	Une fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	1	2
			Plusieurs unités en même temps			
Tacrolimus 13 mg/jr	Comprimé oral	Deux fois par jour	Prise/utilisation en relation avec l'alimentation	1	2	2
			Plusieurs unités en même temps			
TOTAL				3	4	4
				11		

3. Fiche des tâches des différents intervenants dans l'élaboration de l'article :

Solène Laville, a participé au data management des médicaments, a effectué la totalité des analyses statistiques et l'interprétation des résultats avec l'aide de **Sophie Liabeuf**. Elles ont également participé à la rédaction de l'article en anglais.

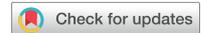
Benjamin Batteux, a mis à disposition sa base de données, avec l'ensemble des données cliniques pour les patients inclus.

Pauline Caillard a aidé dans la récupération des traitements des patients en dialyse

Gabriel Choukroun, **Valérie Gras-Champel**, et **Kamel Masmoudi** ont participé à la relecture de l'article et l'encadrement de mon externat de pharmacie au sein du service de Néphrologie et du Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU d'Amiens.

Justine Marianne a effectué la récupération des données dans la base de données du CHU d'Amiens pour l'ensemble des patients inclus, l'analyse des Résumés des Caractéristiques des Produits pour obtenir les instructions, réalisé une partie du data management des médicaments et réalisé le calcul du score MRCI à chaque temps pour chaque médicament.

Evaluation of Changes Over Time in the Drug Burden and Medication Regimen Complexity in ESRD Patients Before and After Renal Transplantation



Justine Marienne^{1,5}, Solène M. Laville^{2,5}, Pauline Caillard^{3,4}, Benjamin Batteux^{1,3}, Valérie Gras-Champel^{1,3}, Kamel Masmoudi¹, Gabriel Choukroun^{3,4} and Sophie Liabeuf^{1,3}

¹Department of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France; ²Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), INSERM UMRs 1018, Villejuif, France; ³MP3CV Laboratory, EA7517, University of Picardie Jules Verne, Amiens, Amiens, France; and ⁴Department of Nephrology, Amiens University Hospital, Amiens, France

Background: Medication regimen complexity (MRC) has not been characterized in detail in patients with end-stage renal disease (ESRD). The objective of the present study was to quantify changes over time in the prescription drug burden and MRC in patients with ESRD (before transplantation, on discharge after kidney transplantation [M0], and 4 months [M4] and 12 months [M12] afterward).

Methods: We retrospectively studied adult patients having undergone kidney transplantation. The number and types of drug prescribed, the pill burden, and the MRC index (MRCI) at 4 different time points (before transplantation, M0, M4, and M12) were extracted from the patients' medical records. MRCI was calculated by adding each drug score (calculated according to its formulation, dosing frequency, and additional instructions concerning administration). Hence, the MRCI took account of all prescription drugs. A logistic regression model was used to identify factors associated with an elevated MRCI at M12.

Results: The median (interquartile range) age of the 354 study participants was 52 years (42–62). Respectively 21%, 42%, 53%, and 38% of the patients were taking 10 or more drugs before transplantation and at M0, M4, and M12. At M12, the 3 most frequently prescribed drug classes were immunosuppressants, cardiovascular system drugs, and drugs acting on the alimentary tract and metabolism. The pill burden and MRCI before transplantation were significantly lower ($P < 0.001$) than at each time point after transplantation. Diabetes and dyslipidemia were independently associated with an elevated MRCI at M12.

Conclusion: In kidney transplant recipients, the drug burden and MRCI were greater at all time points after transplantation than before transplantation. The impact of the drug burden and MRC on medication adherence and clinical outcomes in these patients requires further evaluation.

Kidney Int Rep (2021) 6, 128–137; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.011>

KEYWORDS: complexity; drugs; end-stage renal disease; kidney transplantation; polypharmacy

© 2020 Published by Elsevier, Inc., on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

See Commentary on Page 5

Chronic kidney disease (CKD) is a global health burden.¹ A recent study ranked the patients seen by nephrologists as the most complex to manage, in view of the prevalence of polypharmacy and the large number of comorbidities.² Indeed, recent studies of cohorts of non-end-stage patients with CKD reported a high prevalence of polypharmacy.^{3–5} Along with

comorbidities and renal complications, the drug burden increases sharply as CKD progresses.⁴ Indeed, patients on dialysis not only have a large number of comorbidities but also experience specific complications (such as anemia, hyperkalemia, and bone mineral disorders) requiring specific medications (such as antianemia agents, potassium binders, phosphate binders, and cinacalcet). Various studies have found high levels of polypharmacy (from 10 to 12 drugs per day per individual, on average) in dialysis patients.^{6–8}

In kidney transplant recipients, immunosuppressive agents are combined with other medications required to manage comorbid conditions. Polypharmacy has been linked to poor quality of life in patients having undergone successful kidney transplantation.⁹ However, detailed data on changes over time in the drug

Correspondence: Sophie Liabeuf, Department of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, F-80000 Amiens, France. E-mail: liabeuf.sophie@chu-amiens.fr

⁵JM and SML contributed equally.

Received 17 July 2020; revised 7 October 2020; accepted 13 October 2020; published online 17 October 2020

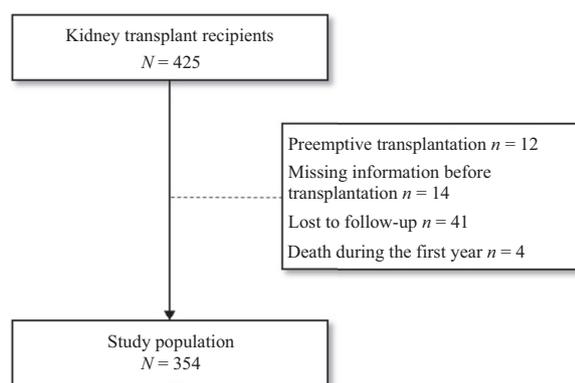


Figure 1. Study flowchart.

burden and the types of drugs used by patients with end-stage renal disease (ESRD) are lacking.

The medication burden can be assessed in different ways; these include the number of medications administered and the complexity of the medication regimens. Several validated, non-disease-specific tools for calculating medication regimen complexity (MRC) have been described in the literature.^{10,11} Some of these tools measure MRC in paper-based, coded medication lists, and have already been applied to various populations, including patients with chronic disease¹² and older adults.¹³ However, a specific tool for patients with ESRD is not available. Regimen complexity is one of the major determinants of medication nonadherence in patients with chronic disease, and nonadherence to immunosuppressants in kidney transplant recipients is a major negative factor for graft survival.¹⁴ To the best of our knowledge, MRC in kidney transplant recipients has not previously been assessed with a validated tool. Hence, the objective of the present study was to quantify changes over time in the prescription medication burden and MRC in patients with ESRD before kidney transplantation (during dialysis), on discharge after kidney transplantation (M0), and 4 months (M4) and 12 months (M12) afterward.

METHODS

Study Design and Participants

We performed a retrospective study of adult patients (aged 18 and older) having undergone kidney transplantation at Amiens University Medical Center (Amiens, France) between January 1, 2012, and June 15, 2018. We excluded patients (i) with missing data for their clinical status and/or treatments before transplantation, (ii) with missing data for more than 2 of the 4 study time points, (iii) who were lost to follow-up, (iv) who died within a year of transplantation, and (v) who underwent preemptive kidney transplantation (Figure 1).

In line with the French legislation on noninterventional studies, approval by an investigational review board was neither required nor sought. However, the study was registered with the French National Data Protection Commission (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* [Paris, France]; registration number: PI2019_843_0055). Patients were provided with information about the study, and were free to refuse to participate.

Data Collection

The patients' data were extracted from hospitalization reports at each time point (i.e., just before transplantation, and at M0, M4, and M12 post-transplantation). Before transplantation, all patients were treated by hemodialysis. We recorded the sociodemographic characteristics, the etiology of CKD, smoking status, alcohol consumption, and comorbidities. Patients were classified as having hypertension if this condition was recorded in their medical records or if they were taking antihypertensive medications. Similarly, diabetes was defined as a report in the medical records or the use of antidiabetic drugs, and dyslipidemia was defined as a report in the medical records or the use of lipid-lowering agents. Patients were classified as having cardiovascular disease if they were receiving antiplatelet agents, beta-blockers, and agents acting on the renin-angiotensin system at the same time, or were receiving cardiac therapy drugs (Anatomical Therapeutic and Chemical [ATC] class C01), antithrombotics, or calcium channel blockers. All comorbidities were assessed with reference to prescriptions before kidney transplantation.

As with the patients' other characteristics, drug prescriptions were recorded at 4 time points: before transplantation, and at M0, M4, and M12. The hemodialysis medication report was used to record drug prescriptions before transplantation, and the hospital's medical records were used to record drug prescriptions at M0, M4, and M12. The "number of medications" at each time point was defined as the number of distinct drug preparations. Drugs were coded according to the international ATC thesaurus.¹⁵ Medication categories were created by reference to the 2 first levels of the ATC codes (e.g., the top-level class C "cardiovascular system" drugs and its subclasses "cardiac therapy" [C01] and "antihypertensives" [C02]). Only prescription medications were recorded. In our descriptive analysis of the number of medications, we defined polypharmacy as 5 or more medications per day per individual and hyperpolypharmacy as 10 or more medications per day per individual; these are the numerical classes most commonly used in the literature.¹⁶

The Pill Burden

At each time point, the total pill burden was defined as the total number of pills the subject took daily. The number of pills per day was determined by counting the number of orally administered pills, tablets, or capsules taken per day for each patient. Hence, non-orally administered drugs (powders or granules in food, liquid formulations taken per os, eye drops, and inhaled formulations) were excluded. For tablets taken once or several times a week (but not daily), we divided the pill burden by 7. Hence, a tablet taken once a week was equivalent to taking 0.14 tablets once a day.

Calculation of the MRCI

The MRCI for each patient was calculated at each assessment time point.¹¹ Each drug was weighted according to its formulation, dosing frequency, and additional instructions concerning administration. Hence, the MRCI took account of all prescription drugs (regardless of whether or not they were orally administered) and increased with the number of drugs and the difficulty of administration. The MRCI had 3 different components: (i) the dosage form and administration route, (ii) the dosing frequency, and (iii) additional instructions concerning administration (Supplementary Table S1). For example, an oral tablet medication was given a weight of 1, whereas an eye drop formulation was given a weight of 3. An injectable liquid medication had a weight of 3 if the syringe was prefilled, or 4 if it came in a vial or an ampoule. The weights for Component B ranged from 0.5 for a single daily dose to 12.5 for a dose every 2 hours. Component C quantified the additional instructions for treatment given in the drug's summary of product characteristics or written on the prescription. Hence, the lowest possible value of the MRCI was 1.5: a capsule or tablet taken by mouth once a day. There was no maximum value because the MRCI increased with the number of drugs (Supplementary Table S2).

Statistical Analyses

Baseline characteristics were described for all participants. The results were expressed as the mean \pm SD, the median (interquartile range), or the number (percentages). A 1-way repeated-measures analysis of variance was used to determine whether the MRCI scores, pill burden, and number of daily medications changed over time. Paired Student's *t* tests (after Bonferroni's correction for multiple testing) were also used to compare the mean values of the MRCI score, pill burden, and number of medications per patient at different time points.

Table 1. Characteristics of the study population

	Total (N = 354)
Sex	
Men	233 (65.8)
Women	121 (34.2)
Recipient age, yr	52 (42–62)
Body mass index, kg/m ²	25 (23–29)
Cardiovascular disease	185 (52.3)
Hypertension	194 (54.8)
Dyslipidemia	171 (48.3)
Diabetes	63 (17.8)
History of cancer	25 (7.1)
Smoking status	
Nonsmoker	217 (61.3)
Smoker	54 (15.3)
Ex-smoker	83 (23.4)
Alcohol consumption	10 (2.8)
Etiology of chronic kidney disease	
Diabetic nephropathy	26 (7.3)
Glomerulonephritis	112 (31.6)
Hereditary nephropathy	4 (1.1)
Hypertensive nephropathy	27 (7.6)
Interstitial nephritis	14 (4.0)
Renal and urinary tract malformations	29 (8.2)
Polycystic kidney disease	59 (16.7)
Vascular nephropathy	17 (4.8)
Other nephropathy	18 (5.1)
Indeterminate	48 (13.6)
Previous kidney transplantations	
None	306 (86.4)
1	43 (12.1)
2	5 (1.4)
Time on dialysis, yr	3.36 (3.35)

Results are expressed as *n* (%), median (interquartile range), or mean \pm SD.

Univariate and multivariate logistic regressions were performed to identify factors associated with an MRCI >37.5 12 months after transplantation (37.5 was mean value of MRCI at M12). The multivariable logistic regression analyses were adjusted for possible confounders identified in a review of the literature. Variables with $P > 0.10$ in the crude model were excluded from the multivariable analysis. Sex, hypertension, and cancer history were not tested because their P value was greater than 0.10. Age, body mass index, diabetes, dyslipidemia, and cardiovascular disease were included in the multivariable analysis.

Statistical analyses were performed with R software (version 3.5.0, Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Characteristics of the Study Population

Data were collected from 354 patients (120 women, 34%) after the exclusion of 71 individuals (including 12 having undergone preemptive transplantation)

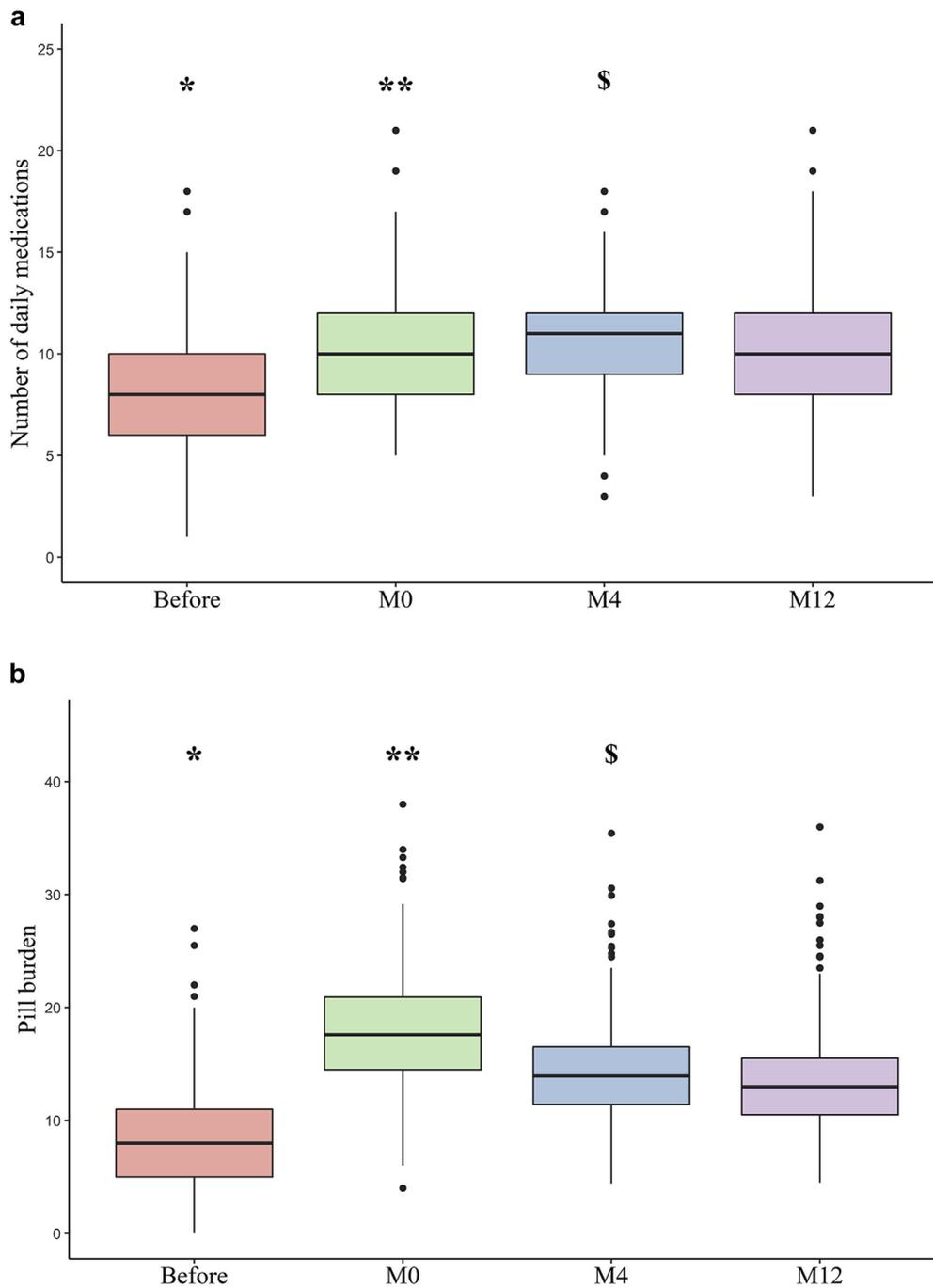


Figure 2. Number of daily medications (a) and pill burden (b) during end-stage renal disease (before kidney transplantation, on discharge after kidney transplantation [M0], and 4 and 12 months after kidney transplantation [M4 and M12]). (a) Differences over time were statistically significant (analysis of variance, $P < 0.001$). $*P < 0.001$ for comparisons between before transplantation and M0, M4, and M12 (after Bonferroni correction). $**$ Differences between M0 and M4, and M0 and M12 not significant (after Bonferroni correction). $\$P < 0.001$ between M4 and M12 (after Bonferroni correction). (b) Differences over time were statistically significant (analysis of variance, $P < 0.001$). $*P < 0.001$ for comparisons between before transplantation and M0, M4, and M12 (after Bonferroni correction). $**P < 0.001$ between M0 and M4, and between M0 and M12 (after Bonferroni correction). $\$P = 0.003$ between M4 and M12 (after Bonferroni correction).

(Figure 1). The median (interquartile range) age was 52 years (42–62). With regard to comorbidities, 18% of the participants had diabetes, 55% had hypertension,

48% had dyslipidemia, and 52% had a history of cardiovascular disease. The mean \pm SD time on dialysis before transplantation was 3.4 years \pm 3.4 (Table 1).

Table 2. The most common ATC classes over the course of ESRD: before kidney transplantation, on discharge after kidney transplantation (M0), and 4 and 12 months after kidney transplantation (M4 and M12)

ATC classes prescribed to patients				
ATC classes	Before	M0	M4	M12
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiovascular system	901 (33)	767 (21)	896 (24)	1000 (29)
Beta blocking agents	185	195	221	231
Calcium channel blockers	113	222	207	199
Central antihypertensives	78	180	161	172
Lipid-modifying agents	173	48	130	176
Agents acting on the renin-angiotensin system	171	33	85	128
Diuretics	163	77	78	79
Cardiac therapy	17	9	12	13
Vasoprotectives	0	3	2	2
Peripheral vasodilators	1	0	0	0
Alimentary tract and metabolism	536 (20)	615 (17)	751 (20)	792 (23)
Drugs for acid-related disorders	142	323	277	242
Vitamins	201	37	192	267
Drugs used in diabetes	66	109	152	159
Mineral supplements	98	95	102	94
Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	9	19	12	13
Drugs for constipation	7	19	6	9
Drugs for functional gastrointestinal disorders	6	10	3	3
Digestives, including enzymes	3	2	3	3
Bile and liver therapy	2	0	1	2
Stomatological preparations	0	1	3	0
Other alimentary tract and metabolism products	2	0	0	0
Antineoplastic and immunomodulating agents	13 (0.5)	703 (19)	678 (18)	651 (19)
Immunosuppressants	13	703	678	651
Blood and blood-forming organs	366 (14)	407 (11)	386 (10)	332 (10)
Antianemic preparations	255	255	220	160
Antithrombotic agents	110	149	165	172
Blood substitutes and perfusion solutions	0	3	1	0
Antihemorrhagics	1	0	0	0
Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	155 (6)	314 (9)	338 (9)	353 (10)
Corticosteroids for systemic use	42	288	289	300
Calcium homeostasis	93	6	32	35
Thyroid therapy	20	19	17	18
Pancreatic hormones	0	1	0	0
Anti-infectives for systemic use	7 (0.3)	469 (13)	328 (9)	56 (2)
Antibacterials for systemic use	1	319	214	23
Antivirals for systemic use	4	136	103	30
Antimycotics for systemic use	0	13	8	2
Immune sera and immunoglobulins	1	0	3	1
Antimycobacterials	1	1	0	0
Nervous system	157 (6)	160 (4)	113 (3)	122 (4)
Psycholeptics	86	92	60	56
Analgesics	23	35	20	25
Antiepileptics	24	15	15	25
Psychoanaleptics	21	13	11	14
Other nervous system drugs	2	5	3	2
Anti-Parkinson drugs	1	0	0	0
Various	427 (16)	22 (1)	32 (1)	17 (0.5)
Drugs for treatment of hyperkalemia and hyperphosphatemia	420	19	32	16
Detoxifying agents for antineoplastic treatment	7	3	0	1
Other pharmacological classes	145 (5)	165 (5)	179 (5)	121 (4)
Antiparasitic products, insecticides and repellents	0	101	85	8
Musculoskeletal system	48	2	20	42
Sodium bicarbonate	19	23	37	30
Genito urinary system and sex hormones	21	11	23	22

(Continued on following page)

Table 2. (Continued) The most common ATC classes over the course of ESRD: before kidney transplantation, on discharge after kidney transplantation (M0), and 4 and 12 months after kidney transplantation (M4 and M12)

ATC classes prescribed to patients				
ATC classes	Before	M0	M4	M12
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Respiratory system	37	12	12	10
Sensory organs	4	14	1	5
Dermatologicals	2	2	1	4
No ATC code	12	0	0	0
Not marketed in France	2	0	0	0
Total	2707	3622	3701	3444

ATC, anatomical, therapeutic, and chemical; ESRD, end-stage renal disease.
The main drug classes appear in bold. The denominator is the total number of drug prescriptions.

Patterns of Medication Use and Frequency

The 354 study participants took a total of 2707 medications before transplantation and 3444 12 months after transplantation. The mean \pm SD number of daily prescription medications per individual was respectively 8 ± 3 , 10 ± 3 , 11 ± 3 , and 10 ± 3 before transplantation and at M0, M4, and M12 (Figure 2a). The proportions of patients with polypharmacy and hyperpolypharmacy at M12 were respectively 94% and 38%. Respectively, 21%, 42%, 53%, and 38% of the patients were taking at least 10 drugs before transplantation and at M0, M4, and M12. Before transplantation, the 3 most common ATC medication classes were drugs for the cardiovascular system, drugs acting on the alimentary tract and metabolism, and drugs acting on the blood and blood-forming organs. The 3 most common ATC classes at M12 were immunosuppressants, cardiovascular system drugs, and drugs acting on the alimentary tract and metabolism (Table 2). The use of antihypertensive agents notably varied over the course of ESRD; after transplantation, we observed a significant increase in the use of calcium channel blockers and central antihypertensives, and a decrease in the use of diuretics and in agents acting on the renin-angiotensin system. Unsurprisingly, the use of specific drugs for dialysis care

(such as those for the treatment of hyperphosphatemia) decreased after transplantation. Antidiabetic agents were more frequently prescribed 12 months after transplantation than before transplantation. We noted the frequent use of drugs for acid-related disorders.

Immediately after transplantation (M0), the most commonly prescribed combination of immunosuppressive agents was mycophenolate mofetil and tacrolimus (in 240 patients [68%]) (Table 3). A total of 287 patients (81%) were taking corticosteroids (data not shown).

Pill Burden

The pill burden was significantly different over time (analysis of variance $P < 0.001$). The mean \pm SD pill burden (oral drugs only) before transplantation (8.2 ± 4.5) was significantly lower than at each time point after transplantation (pairwise t test after Bonferroni correction, $P < 0.001$). The highest value pill burden was recorded 1 month after transplantation (18.0 ± 4.9). At M12, the mean pill burden was 13.6 ± 4.8 (Figure 2b).

Medication Regimen Complexity

The MRCI score was significantly different over time (analysis of variance $P < 0.001$). The mean \pm SD MRCI before transplantation was 27.7 ± 11.9 (range: 2.0–72.0). The MRCI was significantly higher at M0, M4, and M12 than before transplantation (pairwise t test after Bonferroni correction, $P < 0.001$). At M12, the mean \pm SD MRCI was 37.5 ± 11.9 (range: 11.0–83.0) (Figure 3). The component that contributed the most to the MRCI at each time point was component B (i.e., the dosing frequency) (Table 4).

Factors Associated With MRC 12 Months After Transplantation

The risk of having an MRCI of more than 37.5 increased significantly when patients had diabetes (odds ratio [95% confidence interval] = 4.97 [2.51–10.45]) or dyslipidemia (2.01 [1.23–3.27]). In the multivariate analysis, we found that age, sex, body mass index,

Table 3. Characteristics of immunosuppressive treatments upon discharge after kidney transplantation (M0)

Characteristics	Total (<i>n</i> = 354)
Induction therapy, <i>n</i> (%)	
Basiliximab	193 (54.5)
Antithymocyte globulin	160 (45.2)
with <i>i.v. Ig</i>	6 (1.7)
Basiliximab + antithymocyte globulin	1 (0.3)
Maintenance therapy, <i>n</i> (%)	
MMF + tacrolimus	240 (67.8)
MMF + cyclosporine	97 (27.4)
MMF + everolimus	1 (0.3)
Tacrolimus + everolimus	14 (4.0)
Tacrolimus + azathioprine	2 (0.6)

MMF, mycophenolate mofetil.

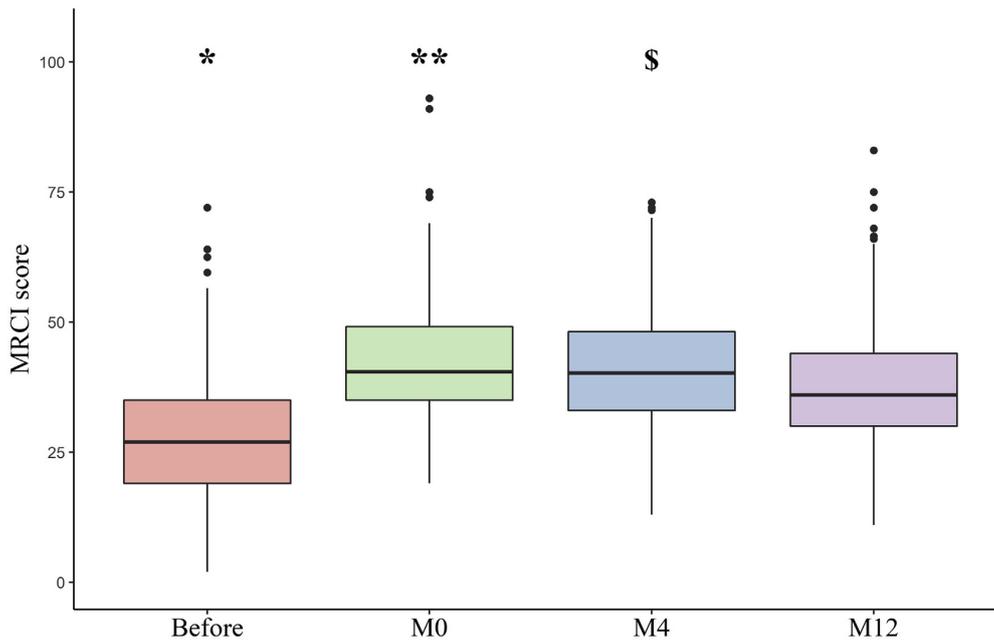


Figure 3. The medication regimen complexity index (MRCI) during end-stage renal disease (before transplantation, on discharge after kidney transplantation [M0], and 4 and 12 months after transplantation [M4 and M12]). Differences over time were statistically significant (analysis of variance, $P < 0.001$). * $P < 0.001$ for comparisons between before transplantation and M0, M4, and M12 (after Bonferroni correction). **Difference between M0 and M4 not significant, and $P < 0.001$ between M0 and M12 (after Bonferroni correction). \$ $P < 0.001$ between M4 and M12 (after Bonferroni correction).

hypertension, and a cardiovascular disease were not significantly associated with the risk of having an MRCI of more than 37.5 (Table 5).

DISCUSSION

Our present results provide an overview of the patient-level medication burden and the type of medications prescribed in individuals having undergone kidney

Table 4. The change over time in the MRCI components during ESRD (before kidney transplantation, on discharge after kidney transplantation [M0], and 4 and 12 months after kidney transplantation [M4 and M12])

	Before (n = 354)	M0 (n = 352)	M4 (n = 348)	M12 (n = 344)
Component A	10.4 ± 4.76 ^a	12.9 ± 4.55 ^b	13.1 ± 4.47 ^b	12.2 ± 4.52
Component B	11.6 ± 5.06 ^a	16.9 ± 4.87 ^c	16.3 ± 4.84 ^b	15.0 ± 5.24
Component C	5.64 ± 3.05 ^a	12.5 ± 3.67 ^d	11.7 ± 3.43 ^b	10.3 ± 3.10
Total MRCI	27.7 ± 11.9	42.3 ± 11.2	41.2 ± 11.3	37.5 ± 11.9

ESDR, end-stage renal disease; MRCI, medication regimen complexity index.
^a $P < 0.001$ for comparisons between before transplantation and M0, M4, and M12 (after Bonferroni correction).
^bDifference between M0 and M4 not significant, $P = 0.046$ between M0 and M12 (after Bonferroni correction).
^cDifference between M0 and M4 not significant, $P < 0.001$ between M0 and M12 (after Bonferroni correction).
^d $P = 0.001$ between M0 and M4, $P < 0.001$ between M0 and M12 (after Bonferroni correction).
^e $P < 0.001$ for the comparisons between M4 and M12 (after Bonferroni correction).
 Results are expressed as the mean ± SD.
 Differences over time were statistically significant for components A, B, and C (analysis of variance $P < 0.001$ for each component).

transplantation in an indication of ESRD. The 3 study endpoints (the number of daily medications, the pill burden, and the MRCI) all changed in the same direction, with a 35% increase of MRCI when comparing between the period before kidney transplantation with the time point 12 months after transplantation. In a multivariate analysis, diabetes and dyslipidemia were associated with MRC.

We have previously evidenced MRC in patients with CKD before kidney transplantation setting.¹⁷ The prevalence of polypharmacy in various non-ESRD CKD cohorts varies from 72% to 80%^{3,4}; these values are explained by the patients’ advanced age and multiple comorbidities. In the presented cohort, 53% of the patients (at M4) and 38% (at M12) were classified in the “hyperpolypharmacy” group.

Our findings offer insights into the long-term medications (other than immunosuppressants) commonly prescribed to kidney transplant recipients. On discharge after kidney transplantation (M0), the most common ATC classes (other than immunosuppressants and corticosteroids) were drugs for acid-related disorders, antibacterials for systemic use, and antianemic preparations. Twelve months after transplantation, the most common ATC classes (again other than immunosuppressants and corticosteroids) were beta blocking agents, drugs for acid-related disorders, and vitamins.

Table 5. Factors associated with an MRCI >37.5 12 months after kidney transplantation

Characteristics	Crude model			Adjusted model		
	OR	[95% CI]	P value	OR	[95% CI]	P value
Age at the time of kidney transplantation, yr	1.03	[1.01–1.05]	0.001	1.01	[0.99–1.03]	0.47
Body mass index, kg/m ²	1.07	[1.02–1.13]	0.005	1.04	[0.99–1.10]	0.15
Cardiovascular disease						
No	1					
Yes	1.90	[1.23–2.94]	0.004	1.46	[0.91–2.34]	0.12
Dyslipidemia						
No	1					
Yes	2.90	[1.87–4.52]	<0.001	2.01	[1.23–3.27]	0.005
Diabetes						
No	1					
Yes	7.03	[3.68–14.42]	<0.001	4.97	[2.51–10.45]	<0.001

CI, confidence interval; MRCI, medication regimen complexity index; OR, odds ratio.

Sex, hypertension, and a history of cancer were tested in a univariate analysis but did not meet the criteria for inclusion in the multivariable analysis ($P = 0.78, 0.83$ and 0.14 , respectively).

Indeed, most patients will inevitably receive lifelong immunosuppressive therapy and other medications needed to manage their comorbid conditions (especially cardiovascular disease), prevent viral and bacterial infections, and relieve the gastrointestinal adverse events associated with immunosuppressants.

In parallel with the increase in polypharmacy, we found that daily pill burden increased during the post-transplantation period. The mean daily pill burden ranged from 8.2 (before transplantation) to 18.0 (M0). Furthermore, oral pill burden in the period soon after kidney transplantation exceeded the pill burden before transplantation (on dialysis); this was mainly due to intensive immunosuppressive therapy and prophylaxis for graft complications. Similarly, a 12-month cross-sectional study in India found that the daily pill burden ranged from 10 to 32 immediately after kidney transplantation and from 7 to 28, 12 months later.¹⁸ Another retrospective study (of 68 kidney transplant recipients in the United States) found that the daily pill burden was 17, 2 years after transplantation.¹⁹

In the literature, polypharmacy has been linked to poor medication adherence.¹⁴ The consequences of nonadherence to medication in transplant recipients can be severe: an increased risk of acute or chronic graft rejection, repeat transplantation, and death. Furthermore, a recent analysis of kidney transplant recipients showed that the number of medications and the total weekly pill burden were associated with poor quality of life in general and poor scores for some Kidney Disease Quality of Life-36 subscales (such as the physical functioning and pain severity) in particular.⁹

The previously validated MRCI may provide more information than the number of medications and the pill burden do, because it accounts for factors such as the administration frequency and the administration route. The present study is the first to have systematically evaluated MRCI at multiple time points before and

after kidney transplantation. A better understanding of MRCI would help to identify the most complicated periods for drug treatment after transplantation.

When we compare our findings with those in the literature on nontransplant cohorts, it is clear that kidney transplant recipients have high medication burdens.²⁰ When studying the MRCI across populations with chronic disease, Libby *et al.*¹² stated that the mean total patient-level MRCI (25.44; range: 6–64) was highest in a cohort of geriatric patients with depression. A cohort of patients with diabetes had the next highest mean patient-level MRCI (22.98; range: 4.0–65.5), followed by patients with HIV (21.76; range: 2.0–67.5) and hypertension (17.8; range: 3–46) cohorts.¹² In 157 elderly patients with stage 5 CKD (estimated glomerular filtration rate <15 ml/min per 1.73 m²), the estimated mean \pm SD MRCI was 22.8 ± 7.7 .²¹

In comparison, the mean \pm SD MRCI in our kidney transplant cohort was highest at M0 (42.3 ± 11.2) and was still high 12 months after transplantation (37.5 ± 11.9). This elevated value is in line with a previous report on a group of heart transplant recipients, in which the MRCI 12 months after transplantation was 30.4.²² We found that the MRCI in our cohort was mainly driven by the dosing frequency.

Dyslipidemia and diabetes are 2 well-known post-transplantation complications related (at least in part) to immunosuppressive agents. Indeed, steroids and calcineurin inhibitors usually lead to quantitative and qualitative abnormalities in levels of very-low-density, low-density, and high-density lipoproteins, and post-transplant diabetes mellitus has emerged as a major adverse effect of immunosuppressive drugs.^{23–25} These 2 comorbidities were identified as independent factors associated with an elevated MRCI 12 months after kidney transplantation. Whereas dyslipidemia might reflect sicker patients with a higher number of drugs,

one can also reasonably assume that antidiabetic therapy (including multiple injections of insulin and poly-antidiabetic agents) leads to an elevated MRCI, especially because the latter is driven by the administration route and the dosing frequency. As mentioned previously, Libby *et al.*¹² found that diabetes was one of the chronic diseases with an elevated MRCI. In line with a previous report,²⁶ age and sex were not associated with an elevated MRCI in the present study.

The MRCI could be used to simplify medication regimens. Another possible means of simplifying the medication regimen would be to introduce polypills, although this type of formulation is not widely available for medications other than fixed-dose combinations of antihypertensive drugs. The systematic promotion of a “deprescribing” approach (defined as discontinuing medications with the lowest benefit-harm ratio) might also usefully reduce the treatment burden.^{27,28} However, it is not known whether reducing the MRC has positive effects on clinically relevant health care outcomes such as adherence, overall health, and hospitalization.

The main strength of the present study was its triple assessment of the drug burden (the number of drugs, the oral pill burden, and the MRCI) at different time points in the course of ESRD. Our study had several limitations. First, we retrospectively evaluated prescription medications recorded in the patients’ electronic medical records; hence, we could not determine whether the medications had actually been taken by the patient. This feature also meant that we did not record the use of over-the-counter drugs. Second, our study was performed in a single kidney transplant clinic and thus did not address potential differences in prescribing patterns from one center to another. Last, we did not assess the association between MRC and clinical outcomes. Additional studies are needed to evaluate the relationship among MRC, medication adherence, and clinical outcomes in kidney transplant recipients.

CONCLUSION

Our present results highlighted a high drug burden and high MRC in transplanted patients. The burden was higher at all time points after the transplantation period than before transplantation. Further evaluations need to assess the impact of the drug burden and MRC on hard outcomes such as acute transplant rejection, medication adherence, quality of life, allograft survival, and hospitalization.

DISCLOSURE

The authors declared no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JM, SML, GC, and SL designed the present project. JM and BB collected data. SML and JM analyzed the data. JM, SML, and SL helped to interpret the results JM, SML, and SL wrote the first draft of the article; and PC, BB, VG-C, KM, GC, and SL provided critical feedback, helped shape the research, the analysis, and the final draft of the manuscript, and approved the version to be published.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary File (PDF)

Table S1. Medication regimen complexity index calculation

Table S2. Medication regimen complexity index examples. (A) Patient with the highest MRCI at M12. (B) Patient with the lowest MRCI at M12.

REFERENCES

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709–733.
2. Tonelli M, Wiebe N, Manns BJ, et al. Comparison of the complexity of patients seen by different medical subspecialists in a universal health care system. *JAMA Netw Open*. 2018;1, e184852.
3. Schmidt IM, Hübner S, Nadal J, et al. Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J*. 2019;12:663–672.
4. Laville SM, Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:2811–2823.
5. Hayward S, Hole B, Denholm R, et al. International prescribing patterns and polypharmacy in older people with advanced chronic kidney disease: results from the European Quality study [e-pub ahead of print]. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa064>. Accessed June 16, 2020.
6. St Peter WL. Management of polypharmacy in dialysis patients. *Semin Dial*. 2015;28:427–432.
7. Kaplan B, Mason NA, Shimp LA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part I: Characterization and drug-related problems. *Ann Pharmacother*. 1994;28:316–319.
8. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St. Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:669–680.
9. Woźniak I, Kolonko A, Chudek J, et al. Influence of polypharmacy on the quality of life in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2018;50:1896–1899.
10. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, et al. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20:499–505.
11. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, et al. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1369–1376.

12. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013;35:385–398.e1.
13. Advinha A, Oliveira-Martins S, Mateus V, et al. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:750–756.
14. Murray M, Kroenke K. Polypharmacy and medication adherence. *J Gen Intern Med*. 2001;16:137–139.
15. WHOCC. Guidelines. Available at: https://www.whooc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/. Accessed June 4, 2020.
16. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17:230.
17. Liabeuf S, Laville M. Drug prescription in patients with chronic kidney disease: a true challenge [e-pub ahead of print]. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa164>.
18. Adhikari UR, Taraphder A, Hazra A, Das T. Pill burden does not influence compliance with oral medication in recipients of renal transplant. *Indian J Pharmacol*. 2016;48:21–25.
19. Hardinger KL, Hutcherson T, Preston D, Murillo D. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy*. 2012;32:427–432.
20. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747–753.
21. Parker K, Bull-Engelstad I, Aasebø W, et al. Medication regimen complexity and medication adherence in elderly patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2019;23:333–342.
22. Bryant BM, Libby AM, Metz KR, et al. Evaluating patient-level medication regimen complexity over time in heart transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 2016;50:926–934.
23. Badiou S, Cristol J-P, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2009;9:305–311.
24. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016;6:125–134.
25. Penforinis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab*. 2006;32:539–546.
26. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:223–229.
27. Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:102–115.
28. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175:827–834.

MARIENNE Justine

Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Université Picardie Jules Verne

Année universitaire 2020/2021

**ÉVALUATION DES CHANGEMENTS AU FIL DU TEMPS DE LA CHARGE
MÉDICAMENTEUSE ET DE LA COMPLEXITÉ DU RÉGIME MÉDICAMENTEUX CHEZ
LES PATIENTS AYANT REÇU UNE TRANSPLANTATION RENALE**

Mots clés : complexité ; médicaments ; insuffisance rénale en phase terminale ; transplantation de reins ; polypharmacie

Contexte : Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) sont considérés comme les plus complexes à gérer, compte tenu du nombre de médicament et grand nombre de comorbidités. La charge médicamenteuse augmente fortement à mesure que la MRC progresse. Cependant, la complexité du régime médicamenteux n'a pas été caractérisée en détail chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT). L'objectif principal du travail présenté dans cette thèse est d'étudier la complexité des traitements et la charge médicamenteuse chez le patient pré-transplanté, à la sortie de son hospitalisation pour transplantation (M0), 4 mois (M4) et 1 an après sa transplantation rénale (M12).

Méthode : Nous avons étudié rétrospectivement les prescriptions et caractéristiques de patients adultes ayant subi une transplantation rénale. Le nombre et les types de médicaments prescrits, la charge médicamenteuse et l'indice MRCI à 4 moments différents (avant la transplantation, M0, M4 et M12) ont été extraits des dossiers médicaux des patients. L'indice de complexité du régime médicamenteux (MRCI) a été calculé en additionnant le score de chaque médicament (calculé en fonction de sa formulation, de la fréquence de prise et des instructions supplémentaires concernant l'administration). Ainsi, le MRCI a pris en compte tous les médicaments prescrits. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour identifier les facteurs associés à un MRCI élevé à M12.

Résultats : L'âge médian (intervalle interquartile) des 354 participants à l'étude était de 52 ans (42-62). Respectivement 21%, 42%, 53% et 38% des patients prenaient au moins 10 médicaments avant la transplantation, à M0, M4 et M12. À M12, les trois classes de médicaments les plus fréquemment prescrites étaient les immunosuppresseurs, les médicaments pour le système cardiovasculaire et les médicaments agissant sur le système digestif et le métabolisme. La charge médicamenteuse et le MRCI avant la transplantation étaient nettement plus faibles ($P < 0,001$) qu'à chaque moment après la transplantation. Le diabète et la dyslipidémie étaient indépendamment associés à un MRCI élevé à M12.

Conclusion : Chez les receveurs de greffe de rein, la charge médicamenteuse et le MRCI étaient plus élevés à chaque moment après la transplantation qu'avant la transplantation. L'impact de la charge médicamenteuse et du MRCI sur l'observance du traitement et les résultats cliniques chez ces patients nécessite une évaluation plus approfondie.

Membres du jury :

Président :

Madame le Professeur Sophie LIABEUF – ESTEBANEZ
Pharmacien – Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier

Directrice

Madame le Docteur Solène LAVILLE – Pharmacien – Docteur en Santé Publique

Membres du jury :

Madame le Docteur Valérie GRAS – Pharmacien – Praticien Hospitalier
Monsieur le Professeur Gabriel Choukroun, Médecin - Professeur Universitaire, Chef de service