

Liste et résumé des projets financés dans le cadre de l'Appel d'offres Recherche du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie



Table des matières

| | |
|---------------|----|
| AOR 2018..... | 2 |
| AOR 2017..... | 9 |
| AOR 2016..... | 16 |
| AOR 2015..... | 22 |
| AOR 2014..... | 27 |
| AOR 2013..... | 31 |
| AOR 2012..... | 38 |
| AOR 2011..... | 43 |
| AOR 2010..... | 49 |
| AOR 2009..... | 54 |
| AOR 2008..... | 56 |

AOR 2018

| Chercheur | Institution et Ville | Sujet de recherche | Montant attribué | |
|----------------------------|---|---|------------------|-------------------------------|
| BAYAT Sahar | METIS, EHESP Rennes | Etude, par une approche méthodologique mixte, de parcours de soins pré-dialyse des insuffisants rénaux chroniques terminaux ayant démarré la dialyse en urgence | 35 000 € | |
| COURIVAUD Cécile | Néphrologie, CHU de Besançon | Etude des déterminants de la mise en dialyse en situation d'urgence chez les patients en insuffisance rénale avancée | 15 000 € | |
| DRIOLLET Bénédicte | INSERM U1219 CHU de Bordeaux | Association entre précarité et indicateurs de qualité de dialyse et d'accès à la greffe rénale chez les enfants | 5 000 € | |
| ECOCHARD René | Biostatistique CHU de Lyon | Diversité inter-régionale de la qualité de recueil des données dans le registre Rein | 35 000 € | |
| GAILLARD François | Néphrologie, BICHAT, Paris | Extinction du LUpus en DIALyse (ELUDIAL) | 4 000 € | Soutien Méthodologique |
| HANNEDOUCHE Thierry | CHU de Strasbourg | Mortalité et hospitalisations associées aux paramètres de performance de dialyse (Qualidial) | 5 000 € | |
| MONGE Matthieu | Chirurgie vasculaire et dialyse - Institut Mutualiste Montsouris | Le repli en hémodialyse (soutien méthodologique) | 1 000 € | Soutien Méthodologique |

BAYAT Sahar : Etude, par une approche méthodologique mixte, de parcours de soins pré-dialyse des insuffisants rénaux chroniques terminaux ayant démarré la dialyse en urgence

Notre objectif général est d'étudier le parcours de soins pré-dialyse des insuffisants rénaux chroniques terminaux ayant démarré la dialyse en urgence, en combinant les méthodes qualitatives et quantitatives. Une étude quantitative à partir des données du registre REIN appariées aux données du SNIIRAM permettant la comparaison de parcours des patients ayant démarré la dialyse en urgence avec le parcours recommandé par la HAS ainsi que celui des patients ayant bénéficié d'une première dialyse programmée est actuellement en cours.

Nous souhaitons compléter l'étude quantitative avec une étude qualitative dont les objectifs sont : 1. Identifier l'état des connaissances des médecins généralistes et des néphrologues sur le guide de parcours de soins des patients en Insuffisance Rénale Chronique (IRC) élaboré par la HAS ; 2. Identifier l'état des pratiques des médecins généralistes et des néphrologues ; 3. Identifier la perception et les attentes des patients sur les conditions de leur prise en charge ; 4. Décrire les freins à la mise en œuvre du parcours recommandé par la HAS ; 5. Analyser les causes perçues du démarrage en urgence de la dialyse.

Cette étude comporte 2 étapes : 1. Une étude spatiale qui permettra d'identifier les communes de la région Bretagne ayant un risque significativement plus ou moins élevé de démarrage en urgence de la dialyse ; 2. Une étude qualitative, par entretiens semi directifs, auprès des patients résidants dans les communes identifiées par l'analyse spatiale et démarrant la dialyse en urgence en 2019 ainsi qu'auprès de leurs médecins (généralistes et néphrologues). Nous nous attendons à inclure environ 35 patients et 35 professionnels de santé. Trois grilles d'entretiens (patients, médecins généralistes et néphrologues) seront élaborées en tenant compte des recommandations de la HAS. Les entretiens seront retranscrits et analysés selon deux niveaux : le premier niveau d'analyse concerne les recommandations de la HAS et le second le recours à la dialyse en urgence.

Dans un contexte où le démarrage de la dialyse en urgence reste élevé en France (34% des patients ayant démarré l'hémodialyse en 2015), cette étude permettra de comprendre le parcours de soins des patients et donc de mettre en évidence les dysfonctionnements de leurs prises en charge. De plus, ce projet permettra de déterminer l'effectivité des recommandations émises par la HAS et les motifs de la prise en charge tardive ou inadaptée. Notre étude est une étape incontournable dans le processus de formalisation des recommandations sur le moment et les critères d'adressage des patients atteints d'IRC aux néphrologues. Nos résultats permettront ainsi d'améliorer les pratiques professionnelles et de renforcer la coordination et la coopération interprofessionnelle indispensable pour une meilleure prise en charge de l'IRC.

COURIVAUD Cécile : Etude des déterminants de la mise en dialyse en situation d'urgence chez les patients en insuffisance rénale avancée

La prévalence de l'insuffisance rénale terminale (IRT) est en constante augmentation. En France, d'après les données du rapport annuel du registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie), 11 093 patients ont été traités pour une IRT en 2015, soit une incidence de 166 par millions d'habitants. On constate que la dialyse était débutée en urgence pour 31% des patients, hors cette situation est connue pour être associée à une surmortalité. Parmi ces patients, 38% avaient eu au moins 3 consultations auprès d'un néphrologue avant mise en dialyse. Chez les patients bénéficiant d'un suivi néphrologique régulier, les facteurs de risque de débiter la dialyse en situation d'urgence sont pour l'instant mal identifiés.

L'objectif principal de l'étude est d'identifier les déterminants de la mise en dialyse en situation d'urgence chez les patients en insuffisance rénale avancée (débit de filtration glomérulaire $< 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$) bénéficiant d'un suivi néphrologique régulier. Nous étudierons également les déterminants associés au risque de débiter la dialyse sur cathéter veineux central (CVC) ainsi qu'à la mortalité durant la première année suivant la mise en dialyse.

Nous utiliserons pour répondre à ces objectifs les données de la cohorte ND-CRIS qui collecte depuis 2012, à chaque consultation, des informations concernant les patients suivis par un néphrologue en Bourgogne-Franche-Comté, jusqu'à mise en dialyse ou transplantation. Tous les patients issus de cette cohorte démarrant la dialyse avant la fin de l'année 2018 seront inclus. Un chaînage de ces données sera effectué avec celles du registre REIN afin de connaître les conditions de démarrage de la dialyse ainsi que le devenir des patients durant la première année de dialyse. Dans cette étude cas-témoins, la mise en dialyse en situation d'urgence telle que renseignée dans le registre REIN sera le critère de jugement principal. L'initiation de la dialyse sur cathéter veineux central et la mortalité toutes causes durant la première année de dialyse seront les critères secondaires. L'effet des caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus, relevées dès lors que le débit de filtration glomérulaire est estimé inférieur à $25 \text{ mL/min/1.73m}^2$, sera étudié en analyse univariée et multivariée. Une régression logistique sera utilisée pour identifier les facteurs indépendamment associés à la mise en dialyse en urgence et sur cathéter. Un modèle de Cox sera utilisé pour identifier les facteurs de risque de mortalité précoce après mise en dialyse.

Ce projet devrait permettre d'identifier les patients à risque de débiter la dialyse en urgence et ainsi de mieux anticiper la préparation à un traitement de suppléance chez ces patients.

DRIOLLET Bénédicte : Association entre précarité et indicateurs de qualité de dialyse et d'accès à la greffe rénale chez les enfants

Objectifs de l'étude : L'objectif principal de ce projet est d'évaluer dans un premier temps, l'impact de la défaveur sociale sur des indicateurs de qualité de dialyse chez les jeunes dialysés avant l'âge de 20 ans. L'objectif secondaire de ce travail sera d'évaluer cet impact sur l'accès à la greffe rénale.

Population : Les données de l'étude sont issues du registre REIN et concerne les patients dialysés avant l'âge de 20 ans entre 2002 et 2015 en France Métropolitaine. Pour le second objectif, nous considérerons également, les patients qui ont été greffés de façon préemptive.

Exposition principale : La défaveur sociale sera estimée à l'aide d'un indicateur de défavorisation écologique, l'European Deprivation Index (EDI) qui est un indicateur synthétisant le niveau socioéconomique de la population à une échelle géographique donnée à un temps donné. Les patients seront catégorisés par les quintiles de l'EDI selon la distribution de la population générale française.

Evènement : Les indicateurs de qualités de dialyse tels que les marqueurs de l'état nutritionnel, de croissance ou d'anémie seront dans un premier temps considéré séparément comme critères de jugement de notre étude. Puis nous essaierons de créer un évènement composite. Pour l'objectif secondaire, le critère de jugement sera l'accès à la transplantation.

Résultats attendus : Une association entre les indicateurs de qualité de dialyse et la défaveur sociale pourrait être mis en évidence par l'étude particulièrement à la mise en dialyse, avec un gradient entre les différents niveau de défaveur sociale. Cette association est aussi attendu pour l'accès à la transplantation.

ECOCHARD René : Diversité inter-régionale de la qualité de recueil des données dans le registre Rein

A l'origine de ce projet : Deux outils de simulation ont été élaborés, l'un centré sur le devenir d'un patient en IRCT, l'autre sur l'évolution prédite des volumes de patients pris en charge selon les diverses modalités aux cours des années à venir. La régionalisation de ces 2 outils de simulations nous a amené à estimer les taux de transitions par région. Parmi ces transitions, celles qui concernent la mortalité a attiré notre attention : les différences interrégionales observées étaient plus importantes que prévues.

Trois grands types de mécanismes peuvent être à l'origine des différences interrégionales de mortalité : une diversité de l'état de santé, une diversité des pratiques médicales et une diversité de recueil des données.

La question de l'uniformité de la qualité de recueil des données selon les régions a été soulevée par le Comité d'Evaluation des Registres dans son avis sur le registre REIN en 2016. Nous faisons l'hypothèse que les écarts interrégionaux sont trop importants pour être imputables directement à une diversité de l'état de santé ou à une diversité des pratiques médicales. Nous proposons comme hypothèse qu'une part importante des écarts résulte des erreurs de recueil des données. Pour la présente étude, nous demanderons une extraction des données nationales portant sur les années 2002-2016.

Nous envisageons 3 phases d'analyse :

1) Construire un modèle de survie en dialyse et après greffe sur chacune des régions participantes au registre REIN prenant en compte la diversité des pratiques en termes de transition vers la greffe et l'existence d'erreur de recueil des comorbidités.

Ce modèle comportera plusieurs équations (modèle SEM) : les taux de mortalité mensuels en fonction des comorbidités réellement existantes non observées; la saisie ou non de chaque comorbidité en fonction de la présence des comorbidités réellement existantes, de la sensibilité et de la spécificité du recueil ; le flux vers la greffe en fonction des comorbidités et de l'ancienneté de présence sur la liste d'attente.

Le produit de ce modèle sera un tableau présentant les estimations des sensibilités et spécificités des variables concernant les principales comorbidités pour chacune des régions.

2) Une quantification des conséquences potentielles des erreurs de classification sur quelques résultats nationaux. Le produit de cette deuxième phase d'analyse sera un ensemble de propositions de méthodes de corrections à utiliser pour les estimations nationales.

3) Une calibration (nombre de dossiers nécessaires) pour un retour aux dossiers sera proposée. Ce retour aux dossiers n'est pas inclus lui-même dans le projet, mais sera rendu plus efficient par la calibration effectuée dans cette troisième phase d'analyse.

GAILLARD François : Extinction du LUPUS en DIALyse (ELUDIAL)

Contexte : Le lupus est une maladie auto-immune touchant principalement les femmes (9/1) jeunes. Plusieurs organes peuvent être affectés et en particulier le rein. La néphropathie lupique reste un déterminant majeur de la gravité de la maladie. Elle affecte jusqu'à 30% des patients lupiques et se complique d'insuffisance rénale terminale dans 17 à 25% des cas après 10 ans. Au total ce sont donc environ 7% des patients lupiques qui développeront une insuffisance rénale terminale en lien avec leur maladie. Le pronostic de la néphropathie lupique a été transformé par les traitements immunosuppresseurs associés aux glucocorticoïdes à fortes doses. Historiquement, avant eux, la survie des patients 5 ans après le diagnostic de néphropathie lupique sévère était comprise entre 0 et 20%. Aujourd'hui, en dépit de progrès majeurs ayant conduit à une quasi disparition de la mortalité à moyen terme, seuls 50% des patients présentent une réponse complète au traitement. Étonnamment, au stade de l'insuffisance rénale nécessitant un traitement de suppléance, on observe le plus souvent une réduction progressive de l'activité du lupus jusqu'à son extinction autorisant l'arrêt des traitements spécifiques. En effet, l'extinction du lupus en dialyse correspond à un état de rémission très prolongé voire de guérison. Par conséquent, la compréhension de l'extinction du lupus représente une opportunité innovante de nouvelles stratégies thérapeutiques hautement efficaces. Les mécanismes impliqués dans l'extinction du lupus lors de l'insuffisance rénale terminale sont inconnus.

Objectif et résultats attendus: L'objectif principal est d'identifier les facteurs associés à l'extinction du lupus en dialyse. Cette étude permettra d'obtenir des résultats sur l'histoire naturelle du lupus au stade de l'insuffisance rénale terminale.

Cette étude est la première étape d'une initiative de recherche translationnelle dédiée à la compréhension des mécanismes physiopathologiques et à l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Méthodologie : A l'aide du registre REIN, tous les patients lupiques en métropole, incidents en dialyse entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2017 seront inclus dans une étude de cohorte rétrospective. Pour les patients inclus dans l'étude et toujours présents en dialyse au moment du recueil de données, une étude transversale sera réalisée. Les données cliniques et biologiques supplémentaires non disponibles dans le registre REIN seront recueillies dans chaque centre via l'application Cleanweb et avec l'aide d'un technicien d'études cliniques. Le critère de jugement principal est l'extinction du lupus.

L'analyse statistique comprendra l'élaboration d'un modèle de régression logistique multiple expliquant l'extinction du lupus.

HANNEDOUCHE Thierry : Mortalité et hospitalisations associées aux paramètres de performance de dialyse (Qualidial)

L'influence des paramètres de dialyse (quantité d'épuration, durée de séance) sur la mortalité est mal évaluée. Deux études prospectives anciennes ont défini les critères de sous dialyse mais aucune ne permet d'établir pour autant des valeurs optimales correspondant à la mortalité minimale. Des études plus récentes suggèrent aussi que la distribution de la mortalité au cours de la semaine n'est pas uniforme mais suit un pic les jours suivant l'intervalle long.

Notre projet vise à évaluer l'influence des paramètres de séances (durée de séance, Kt/V et ses variantes) sur la mortalité et ses causes spécifiques ainsi que les hospitalisations dans la cohorte REIN.

L'analyse prendra en compte la jour calendaire du décès pour évaluer l'interaction éventuelle entre les paramètres de dialyse et l'intervalle long sur la survenue des décès.

MONGE Matthieu : Le repli en hémodialyse

Objectifs: Le repli en hémodialyse est une activité spécifique définie par la prise en charge d'un patient hémodialysé chronique dans un autre centre de dialyse à l'occasion d'une hospitalisation pour des soins spécifiques. Cette activité présente un triple avantage: pour le patient qui trouve sur place tous les soins dont il a besoin dont la poursuite de l'hémodialyse, pour le service d'accueil l'extension de compétence à la population des patients dialysés, pour le centre de dialyse d'accueil la confrontation à des situations cliniques variées. Toutefois, cette activité est variable par nature. L'objectif de ce projet est de décrire rétrospectivement le repli en hémodialyse en Ile de France, afin d'en dégager des axes d'amélioration.

Résultats attendus: identifier des indices d'activité (variabilité des séances, flux des patients), de lourdeur de prise en charge (pose de cathéter, transfusion, changement de service,

changement de modalité de traitement, mode de sortie), et d'efficacité (nombre de séances par patient, économie de transport)

Méthodologie: recueil retrospectif mensuel pour les années 2015, 2016, 2017 et 2018 des données suivantes des centres de repli franciliens (APHP, Institut Mutualiste Montsouris et hôpital Foch) : données de repli du registre REIN, données PMSI (les actes JVJF004 et JVJF008 seront utilisés pour la quantification du nombre de séances, les actes EPLF002 et EPLF005 pour les poses de catheter, et les actes FELF004, FELF011 et FELF006 pour les transfusions), et données sur les capacités d'accueil des centres.

AOR 2017

| Sujet de recherche | Chercheur | Montant Attribué |
|--|-------------------------------------|------------------|
| EVALUATION de la FRAGILITE des patients âgés de plus de 75 ans en DIALYSE | CHANTREL François | 20 000 € |
| Influence de la précarité estimée par l'European Deprivation Index (EDI) sur l'accès à la liste d'attente pour greffe rénale en France. | CHATELET Valérie / LOBBEDEZ Thierry | 20 000 € |
| Effets pronostiques comparés du diagnostic de néphropathie diabétique vs diabète comorbidité chez les patients incidents | HANNEDOUCHE Thierry | 5 000 € |
| Etude des stratégies de prise en charge des enfants et des adultes jeunes en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) | HOGAN Julien | 35 000 € |
| Etude d'impact ici-ailleurs d'un score d'aide à l'accès sur liste d'attente de greffe des patients âgés de plus de 70 ans incidents en dialyse | MORANNE Olivier | 20 000 € |
| Prise en charge des diabétiques de type 1 en traitement de suppléance rénale en France | VIGNEAU Cécile | 20 000 € |

CHANTREL François : EVALUATION de la FRAGILITE des patients âgés de plus de 75 ans en DIALYSE

En France en 2014, 10 799 personnes ont commencé un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale. Parmi ceux-ci, 4266 (39.5%) avait 75 ans et plus. Cette incidence élevée est principalement attribuée au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 associée à l'âge. La mortalité à 1 an des patients âgés de 75 ans et + incidents est de plus de 25%(1).

La détection de la « Fragilité » est largement utilisée en Gériatrie pour déterminer une population à sur-risque de mauvais pronostic en terme de dépendance, de déclin cognitif, de chutes, d'hospitalisation et finalement de décès avec pour objectif de prendre en charge précocement ces patients et de prévenir au mieux cette évolution (2,3).

Le registre REIN recueille annuellement des éléments de comorbidité des patients ainsi que certains éléments en rapport avec la fragilité (handicap, difficultés à la marche, troubles comportementaux). Ceci adjoint aux éléments de comorbidités habituels (âge, diabète, cancers, ...) a permis d'établir un score prédictif de mortalité à 3 mois en 25 points maximum. Un score au-delà de 17 permet une prédiction de survie de 60% environ à 3 mois (4).

Récemment, Pugh et al (5) ont publié à partir de 283 patients de plus de 75 ans suivis pendant 3 ans, au stade pré-dialytique, une étude de la fragilité à l'aide de l'échelle : Clinical Frailty Scale, (CSF) (6). Ce score CFS, simple, visuel et polyvalent intègre des notions de dépendance, de mobilité et est adapté aux patients porteurs de démence (6). Dans cette étude, le score CSF > 6 (sur une échelle maximale de 9) est prédictif de mortalité (76% à 3 ans) dont 2/3 des décès survenus alors que le traitement dialytique n'était pas encore débuté.

Dans l'étude d'Alfaadhel et al (7), chez 390 patients dialysés incidents, pour chaque augmentation de 1 point du score de CFS une augmentation de la mortalité de 22% était établie (HR : 1.22 [1.04-1.43] p=0.02).

Notre étude a pour but d'établir :

- 1) la faisabilité de ce score au démarrage de la dialyse,
- 2) de le comparer aux indices actuellement disponibles dans le registre REIN.

Pour ce faire, une étude sur une cohorte de patients incidents de plus de 75 ans incidents de plus de 750 patients est proposée dans la région Grand Est

Méthodes et organisation :

Critères d'inclusion : sujets âgés de plus de 75 ans incidents en dialyse, quelle que soit la technique de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

Critère principal : décrire l'incidence cumulée de mortalité et des complications intercurrentes (disponibles dans REIN) à 3 mois, 6 mois et 1an en fonction du score de fragilité.

Critères secondaires :

- établir une comparaison entre le score de fragilité et d'autres scores prédictifs de mortalité en dialyse (4,8).
- tester si l'intégration du score de fragilité améliore la performance des scores précités.
- évaluer l'impact du score de fragilité sur les modalités de prise en charge dialytique (orientation, modalité, domicile etc...).
- évaluer la performance du score sur les nombres et durées d'hospitalisation.

Déroulement :

Recrutement 2 ans et période d'observation : 1 an

L'analyse statistique :

Validation du score CFS comme indicateur prédictif de mortalité, selon un modèle régressif (logistique, estimé par les techniques bayésiennes) La mortalité prédite par le modèle sera comparée à la mortalité réelle. Dans les modèles régressifs, on vérifiera si l'intégration du CFS améliore la performance des scores existants. La comparaison du CFS avec d'autres scores se fera par le calcul de différents indices de concordance.

Résultats attendus :

Validation d'un score de Fragilité comme déterminant d'un sur-risque de morbi-mortalité chez des patients âgés incidents traité par dialyse.

CHATELET Valérie / LOBBEDEV Thierry : Influence de la précarité estimée par l'European Deprivation Index (EDI) sur l'accès à la liste d'attente pour greffe rénale en France

La précarité sociale et économique influence l'accès à la transplantation rénale. Aux Etats Unis, il a été montré que des marqueurs socio-économiques (race, emploi, assurance santé) mais aussi des facteurs démographiques et cliniques sont associés à l'accès à la liste d'attente pour transplantation rénale (Patzner RE, Am J Transplant 2012). Il existe des inégalités dans la rapidité d'accès à la liste d'attente entre les sujets noirs, les hispaniques et les sujets blancs, liées au statut socio-économique mais aussi à la prise en charge tardive de l'insuffisance rénale chronique chez ces patients (Joshi S, Transplantation 2013). De même en pédiatrie, une étude américaine retrouve ces disparités ethniques qui persistent tout au long du processus conduisant à la greffe (Amaral S, Curr Opin Nephrol Hypertens 2013). Plusieurs études, dont une étude française, ont mis en évidence une relation entre le sexe féminin et une réduction de l'accès à la liste d'attente pour greffe rénale qui pourrait être en partie expliquée par une inégalité socio-économique (C Couchoud, Transplantation 2014). En France, l'accès à la greffe rénale est moindre chez les patients étrangers ce qui pourrait aussi résulter d'inégalités sociales de santé (Cantrelle C, Bull Soc Pathol Exot 2012). En revanche, il n'a pas été mis en évidence de lien entre le revenu médian du foyer et l'accès rapide à la liste d'attente chez les enfants (Hogan J, Nephrol Dial Transplant 2014). Au Royaume Uni, l'accès à la greffe rénale est influencé par la précarité estimée par l'indice écologique de Townsend qui permet de prendre en compte plusieurs dimensions de la défaveur sociale (Caskey FJ, Kidney Int 2013). En France, un autre indice agrégé l'European Deprivation Index (EDI) est associé à l'accès à l'inscription préemptive sur liste d'attente pour greffe rénale (Riffaut N, Transplant Int 2015).

L'EDI est un indice composite de précarité sociale avec une version française qui constitue une mesure écologique de privation s'appuyant sur le concept de la perception individuelle des besoins ou nécessités pour vivre appelé « pauvreté subjective », contrairement aux indices les plus utilisés dans les études anglo-saxonnes : indice de Townsend (1987), indice Carstairs (1991) et plus récemment l'« index of multiple deprivation » (2004). L'EDI est construit à partir du recensement de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) en s'appuyant sur un découpage du territoire en mailles de taille homogène appelées IRIS pour « Îlot Regroupé pour Information Statistique ». L'EDI permet de comparer les inégalités sociales de santé entre les différentes unités géographiques IRIS et d'en analyser les mécanismes explicatifs car les données du recensement sont exploitées au niveau collectif mais aussi individuel.

Nous proposons de réaliser une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle dont l'objectif principal serait d'estimer si la précarité évaluée par l'indice EDI est associée à l'accès à la liste d'attente de transplantation rénale. L'objectif secondaire est d'estimer le lien entre l'EDI et la transplantation rénale.

Nous émettons l'hypothèse que la défaveur sociale ou autrement dit les inégalités socio-économiques en France, évaluées par l'indice de précarité EDI, ont un impact sur l'accès à la greffe rénale. La mise en évidence d'un lien pourrait donner lieu à la mise en place d'actions ciblées visant à réduire les inégalités.

HANNEDOUCHE Thierry : Effets pronostiques comparés du diagnostic de néphropathie diabétique vs diabète comorbidité chez les patients incidents

La néphropathie diabétique représente actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale à travers le monde.

Sur la base des données de REIN, la France fait exception puisque la néphropathie vasculaire

hypertensive est la première cause déclarée (25%) suivie par le diabète (21%) alors même que le diabète est présent chez 43% des patients incidents. Cette discordance pourrait résulter d'un classement nosologique inadéquat et fait donc distinguer le diabète cause de néphropathie ("néphropathie diabétique", ND) et le diabète "comorbidité" (DC) chez des patients possiblement atteints d'un autre type de néphropathie.

La signification pronostique de cette distinction (néphropathie diabétique vs. diabète comorbidité) reste mal précisée.

Le projet ci-dessous vise à différencier les patients diabétiques avec ND vs DC dans la cohorte des patients incidents de REIN entre 2009 et 2014 sur les éléments suivants :

- description du profil clinique à l'initiation
- trajectoires pré-dialyse par croisement probabiliste avec les données PMSI
- survie en dialyse
- accès à la liste d'inscription et à la greffe.

Les résultats ont potentiellement une implication forte dans la prise en charge des patients et l'organisation des soins.

HOGAN Julien : Etude des stratégies de prise en charge des enfants et des adultes jeunes en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)

Contexte : La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale chez l'enfant et l'adulte jeune. Du fait de la durée de vie limitée des greffons rénaux et de l'amélioration importante de l'espérance de vie, les jeunes patients en IRCT nécessitent fréquemment des transplantations répétées plus ou moins précédées de périodes de dialyse. Il est donc nécessaire d'étudier non pas la survie du premier greffon mais les trajectoires complexes de ces patients sur de longues périodes.

Objectifs : Le premier objectif de notre étude est de décrire et d'analyser les trajectoires des enfants et des adultes jeunes en IRCT et de décrire les différentes stratégies de prise en charge globalement et par sous-groupe.

Le second est de simuler la généralisation de certaines stratégies de prise en charge observées ou la modification de ces stratégies afin d'évaluer l'impact sur le temps total passé avec un greffon fonctionnel ou en dialyse sur une période de 20 ans. Ces simulations permettront également de mettre en perspective le bénéfice attendu pour les patients (temps passé avec un greffon, espérance de vie restreinte) avec les ressources nécessaires tant en termes de nombre de greffons nécessaires à chaque stratégie qu'en terme de coût.

Résultats attendus : Les résultats attendus sont la description des trajectoires observées des enfants et adultes jeunes en IRCT et des pratiques actuelles, la mise en évidence de stratégies de prise en charge permettant de minimiser le temps passé en dialyse et de maximiser le temps avec un greffon fonctionnel et la possibilité de comparer des stratégies d'efficacités identiques en termes de coût. Le prolongement de cette étude serait de valider

les stratégies identifiées dans le cadre d'expérimentations pragmatiques permettant à terme l'homogénéisation des pratiques sur des bases scientifiques solides.

Méthodologie : Les trajectoires des patients seront représentées par la succession d'états exclusifs de dialyse et de transplantation. Nous estimerons les taux de transition entre les états par un modèle multi-état.

L'estimation de ces taux de transitions sera obtenue par maximisation d'une probabilité de Poisson en prenant en compte les risques concurrents de transfert vers les autres états. Afin d'étudier l'effet de caractéristiques tels que l'âge ou l'immunisation, deux approches seront mises en oeuvre. La première consistera en une analyse stratifiée par classe d'âge et niveau d'immunisation et la seconde permettra l'inclusion de ces caractéristiques comme paramètres du modèle permettant d'analyser leur impact sur les taux de transitions et d'avoir un contrôle de la fiabilité de nos estimations par la génération d'intervalles de confiance. Suite à cette première étape permettant de décrire la situation actuelle, nous simulerons des stratégies de prise en charge alternatives basées sur des stratégies observées en France ou à l'étranger ou générer par un groupe de pilotage d'experts de la Société de Néphrologie Pédiatrique.

MORANNE Olivier : Etude d'impact ici-ailleurs d'un score d'aide à l'accès sur liste d'attente de greffe des patients âgés de plus de 70 ans incidents en dialyse

En France les patients présentant une maladie rénale chronique et initiant la dialyse sont en nombre croissant et de plus en plus âgés, avec un âge médian à l'initiation de l'épuration extra-rénale de 71 ans. Toutefois, la greffe rénale est le traitement qui offre la meilleure survie, la meilleure qualité de vie et un moindre coût pour la société malgré une surmortalité initiale postopératoire. Chez les patients > 70 ans, le bénéfice de la greffe en termes de survie est rapporté aux USA en comparaison avec les patients inscrits sur liste d'attente de greffe. L'âge n'est pas une contre-indication formelle à la greffe mais les comorbidités plus fréquentes ainsi que les pratiques des néphrologues réservés sur l'indication de la greffe chez les plus âgés, font s'interroger sur la sélection du bon candidat à la greffe rénale.

Récemment, à partir du registre REIN, nous avons construit un score pronostique simple permettant d'identifier dès l'initiation de la dialyse, l'espérance de vie après 3 ans de dialyse chez les patients > 70 ans en identifiant un sous groupe de patients avec un risque de décès < 30% à 3 ans correspondant à 20% des patients incidents en dialyse de > 70 ans. Le registre REIN rapporte en 2014 un taux d'inscription de 7% après 1 an de dialyse chez les patients incidents > 70 ans et un délai médian d'inscription sur liste après initiation de la dialyse de 9 mois.

Nous identifions avec notre score de comorbidités des patients âgés incidents en dialyse avec un bon pronostic et suggérons pour ce groupe l'intérêt d'une évaluation systématique pour discuter l'accès à la greffe rénale. Une étude d'impact pour évaluer le bénéfice de l'utilisation systématique d'un score pronostique dès l'initiation de la dialyse pour faciliter l'accès à la liste d'attente chez les patients > 70 ans a débuté en Janvier 2017 dans le cadre d'un appel d'offres PHRC régional incluant tous les centres de la région Occitanie. Une étude avant après est prévue pour étudier le bénéfice du score sur le délai et le taux d'inscription sur liste d'attente de greffe rénale chez les patients incidents en dialyse âgés > 70 ans avec une bonne espérance de vie après 3 ans de dialyse (score<7points). Le critère principal de l'étude est l'augmentation significative du nombre de patients inscrits sur liste

d'attente 1 an après initiation de la dialyse en comparant la période avec utilisation systématique du score versus les années antérieures dans ce sous-groupe de bon pronostic. Les critères secondaires sont le délai d'inscription, les causes déclarées de non inscription et une évaluation médico-économique.

Cependant cette étude au schéma semi-expérimental avant-après ne prends pas en compte l'évolution naturelle des pratiques et nécessite d'être complétée par une étude ici-ailleurs pour s'assurer que l'éventuelle augmentation de l'accès à la liste de cette population qui pourrait être observée soit liée à l'utilisation systématique du score et non à un changement de pratique d'offres de soins de la part des néphrologues.

L'objectif de cette étude ancillaire est de réaliser une étude ici-ailleurs à partir du registre REIN en comparant l'évolution du taux d'inscription sur liste d'attendre de greffe après 1 an de dialyse chez les patients inclus dans le PHRC de la région Occitanie et d'autres régions témoins Françaises.

Cette étude permettra de compléter la validation du bénéfice de l'utilisation du score pronostic d'aide à l'orientation des patients > 70 ans incidents en dialyse pour un accès à la greffe rénale.

VIGNEAU Cécile : Prise en charge des diabétiques de type 1 en traitement de suppléance rénale en France

Objectifs : Le diabète représente une des premières causes d'Insuffisance Rénale Terminale (IRCT) en France comme dans les autres pays industrialisés surtout du fait du diabète de type 2 (DT2). En France depuis 10 ans, on observe +4% d'incidence ajustée sur l'âge pour les DT2 mais - 3,6% pour les DT1 (entre 200 et 250 patients incidents par an) (Assogba 2014, Vigneau 2017). La meilleure prise en charge du DT1 dès les stades précoces semble avoir permis de diminuer le nombre de ses complications, notamment l'IRCT (Lecaire 2014). Quelques études internationales montrent que la survie des patients DT1 est moins bonne que celle des patients non diabétiques et même des DT2 après le début de la prise en charge en dialyse (Lecaire 2014). Les patients DT1 de moins de 55 ans peuvent avoir accès à la greffe combinée rein-pancréas ou à la greffe de rein seul. La survie des patients et des greffons rénaux n'a pas été récemment comparée à celles de patients greffés du rein seul et comparables par ailleurs.

Résultats attendus et méthodologie : Notre projet s'intéresse à la prise en charge des patients DT1 sous traitement de suppléance rénale en France. Ce projet comporte plusieurs objectifs spécifiques :

a. Décrire les patients DT1 dialysés ou greffés pré-emptifs en France entre 2010 et 2014 (incidents). Décrire la répartition spatiale des patients inscrits ou greffés (préemptive ou non, en rein seul ou rein/pancréas) en tenant compte de leur lieu de résidence et de la localisation des centres de greffe

L'ensemble des patients DT1 âgés de plus de 18 ans et incidents REIN entre 2010 et le 2014 soit 1326 patients dont 176 (13%) ont bénéficié d'une greffe préemptive seront inclus dans l'étude. Une cartographie des patients sera réalisée avec le lieu de résidence des patients, leur lieu d'inscription ou de greffe, le type d'organe demandé (rein ou rein pancréas).

b. Comparer les patients DT1 dialysés avec les autres patients dialysés DT2 ou non diabétiques en termes de survie, accès à la liste d'attente de la greffe rénale (rein seul ou rein-pancréas), accès à la greffe (rein seul ou rein-pancréas)

Les 1150 patients DT1 incidents en dialyse 2010-2014 seront comparés à 1150 patients DT2 et 1150 patients non-diabétiques. Les 2 groupes de patients DT2 et non-diabétiques seront constitués par tirage au sort parmi les cas incidents ayant démarré la dialyse la même année que les DT1 et pas plus âgés que les DT1.

Les 176 greffes préemptives DT1 seront comparés en termes de survie à 113 greffes préemptives DT2 (tous les incidents DT2 greffés en préemptif entre 2010 et 2014) et 176 non-diabétiques (échantillon tiré au sort parmi les 1406 greffes préemptives non-diabétiques).

Les analyses statistiques seront faites avec des modèles de Cox multivariés ou des modèles de Fine & Gray multivariés

c. Comparer la survie des 4 catégories de patients DT1: patients dialysés non-inscrits sur la liste d'attente de greffe, patients dialysés inscrits sur la liste d'attente mais non-greffés, patients greffés de rein seul, patients greffés rein/pancréas.

Ce travail permettra de mieux décrire la population des patients DT1 en traitement de suppléance en France, et de décrire les stratégies de prise en charge pour définir s'il existe une hétérogénéité de cette prise en charge selon les techniques disponibles dans chaque centre. La greffe pancréatique n'étant pas accessible dans tous les centres de greffe rénale, l'impact de la localisation du patient sur l'accès à la greffe combinée sera étudié au niveau national.

AOR 2016

| Sujet de recherche | Chercheur | Subvention accordée |
|---|-------------------------|---------------------|
| Typologie des contextes de démarrage en dialyse et analyse médico-économique des conséquences du démarrage en urgence de la dialyse | HANNEDOUCHE Thierry | 18 000 € |
| Impact de la perte de poids chez les patients obèses dialysés sur la transplantation rénale | HENG Anne- Elisabeth | 20 000 € |
| Intérêt du score proPKD pour prédire la survenue de l'insuffisance rénale terminale chez les patients atteints de polykystose autosomique dominante | LE MEUR Yannick | 15 000 € |
| Effets des concentrations calciques et potassiques du dialysat sur la mortalité dans le registre REIN | MERCADAL Lucile | 30 000 € |
| Sclérose Tubéreuse de Bourneville et insuffisance rénale terminale: Etude épidémiologique Française à partir du registre REIN | VABRET Elsa | 7 000 € |
| Trajectoires des patients en insuffisance rénale terminale secondaire à une sclérodémie en France en 2014 | VIGNEAU Cécile | 10 000 € |

HANNEDOUCHE Thierry : Typologie des contextes de démarrage en dialyse et analyse médico-économique des conséquences du démarrage en urgence de la dialyse

Le démarrage de la dialyse en situation d'urgence est associé à une surmortalité initiale et à moyen terme. Les données de la littérature analysent jusqu'à maintenant surtout les conséquences de l'adressage tardif en néphrologie plutôt que le démarrage lui-même dans des conditions d'urgence et ne dissocient habituellement pas le rôle de l'urgence même ou de l'absence d'abord vasculaire.

Il y a encore moins de données sur les conséquences médico-économiques du démarrage en urgence en terme de complication initiales et à plus long terme et en terme de ressources de santé (hospitalisations, etc.).

Nous proposons à partir des données prospectives de REIN et en croisant avec les données du PMSI d'effectuer une analyse médico-économique des conséquences du démarrage urgent.

Seront analysés successivement la typologie, les déterminants du démarrage urgent, les complications initiales et retardées (jusqu'à 2 ans), la durée d'hospitalisation et les coûts induits par le démarrage urgent.

Pour prendre en compte un biais éventuel lié au rattrapage de soins effectués par définition après le début de la dialyse chez les patients non connus, l'analyse sera complétée par une comparaison des hospitalisations et coûts sur une période d'un an avant la dialyse.

HENG Anne-Elisabeth : Impact de la perte de poids chez les patients obèses dialysés sur la transplantation rénale

En France, 15% de la population est obèse (INSERM 2012) et les patients obèses représentent 21,2% des patients dialysés (REIN 2013). L'accès à la transplantation rénale reste difficile pour les patients obèses. La plupart des services de transplantation imposent un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 35 kg/m². Le but de cette étude est de décrire les moyens entrepris pour obtenir cette perte de poids et de déterminer si les résultats post transplantation diffèrent pour les patients obèses dialysés ayant perdu du poids.

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle. L'objectif principal est l'étude de la survie à 1 an après la transplantation rénale en fonction de l'état nutritionnel en dialyse des patients en comparant les patients obèses dialysés n'ayant pas perdu de poids, aux patients obèses dialysés ayant perdu au moins 10% de leur poids avant la greffe et aux patients non obèses ayant ou non perdu du poids avant greffe. Les objectifs secondaires sont la description de l'évolution des paramètres nutritionnels en dialyse et après transplantation rénale, la survie du greffon à 1 an, le retard à la reprise de fonction, les complications chirurgicales et infectieuses, les hospitalisations à 1 an post transplantation entre les 4 groupes de patients. Tous les patients majeurs dialysés suivis dans le fichier REIN ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre 2008 et 2014 en France seront inclus. Les dossiers présentant de données manquantes pour le poids et la taille seront exclus.

Une première partie de l'analyse consiste à étudier l'évolution des IMC des patients au cours de leur suivi REIN et de différencier 4 groupes : les patients qui ne n'ont jamais eu un IMC > 30 kg/m² ayant un poids stable (NOPS), les patients qui n'ont jamais eu d'IMC > 30 kg/m² et qui ont perdu significativement du poids au cours de leur suivi REIN (NOPP), les patients ayant eu un IMC > 30 kg/m² au cours de leur suivi et n'ayant pas perdu de poids (OPS), et les patients ayant eu un IMC > 30 kg/m² au cours de leur suivi qui ont perdu significativement du poids (OPP). Une perte de poids significative est définie par une baisse de plus de 10 % par rapport au poids maximum observé. Les caractéristiques cliniques et démographiques ainsi que l'évolution de l'albuminémie seront comparées entre les groupes. Dans un deuxième temps, à partir des données du fichier CRISTAL, nous comparons le devenir post transplantation des patients et des greffons entre les 4 groupes. Plus

précisément nous étudierons la survie du patient et du greffon à 1 an, l'incidence des complications post opératoires, la durée d'hospitalisation et le nombre de ré hospitalisation dans la première année.

Cette étude permettra 1) d'analyser les pratiques quant à la gestion de la perte de poids avant transplantation 2) d'étudier l'impact d'une perte de poids imposée avant transplantation rénale sur les complications et la morbi-mortalité.

LE MEUR Yannick : Intérêt du score proPKD pour prédire la survenue de l'insuffisance rénale terminale chez les patients atteints de polykystose autosomique dominante

La polykystose autosomique dominante est une pathologie qui conduit à l'insuffisance rénale chronique dans près de 60 % des cas. Depuis peu, des traitements sont à disposition pour ralentir l'évolution de la maladie. Dans ce contexte, des outils de prédiction sont nécessaires pour sélectionner les patients dits progresseurs susceptibles de recevoir le traitement. Des données épidémiologiques précises sont également indispensables pour mieux caractériser les populations à risque.

Nous souhaitons établir une communication entre le registre Rein et la base de données Genkyst qui rassemble l'ensemble des patients polykystiques suivis sur le territoire du grand ouest (Région HUGO).

Un travail de concordance des bases et la mise au point d'une automatisation de signalement de tout nouveau patient polykystique dans la base Rein vers la base Genkyst va permettre de répondre aux deux objectifs de cette étude.

Le premier objectif est de valider sur une cohorte indépendante le score PRO-PKD qui permet de prédire pour un patient son risque de survenue de l'insuffisance rénale terminale à un âge donné.

Le deuxième est d'augmenter l'exhaustivité des données épidémiologiques de la base genkyst en profitant des informations de la base Rein.

MERCADAL Lucile : Effets des concentrations calciques et potassiques du dialysat sur la mortalité dans le registre REIN

Objectif L'apport de calcium par le dialysat permet de contrôler l'hyperparathyroïdie mais peut avoir des effets délétères sur la progression des calcifications vasculaires. De même, l'effet de l'épuration du potassium peut si trop marquée ou insuffisante, influencer la mortalité. L'objectif de notre étude est d'analyser au niveau des centres si les concentrations calciques et potassiques du dialysat sont associées à une mortalité différente suivant leurs valeurs.

Méthodes Une analyse à l'échelle du centre sera développée selon les différentes teneurs en calcium du dialysat de chaque centre par année fournies par les industriels. Les centres seront classés suivant le dialysat utilisé préférentiellement pendant la période d'analyse. Les patients hémodialysés incidents de 2010 à 2013 seront inclus et suivis jusqu'au 31 décembre 2014. Une analyse brute de survie par Kaplan Meier analysera les patients selon

leur exposition préférentielle. Puis l'exposition au calcium dans le dialysat sera répartie en trois variables : inférieure à 1.5 mmol/L, égale à 1.5 mmol/L (référence) et supérieure à 1.5mmol/L. Les classes <1.5 et >1.5 seront comparées deux à deux à la classe de référence. L'exposition sera exprimée en pourcentage dans chaque centre par année et attribuée à chaque patient. Une analyse de Cox étudiera la mortalité selon ces variables d'exposition dépendantes du temps de façon brute puis ajustée sur les variables de comorbidités présentes dans le registre. La période d'exposition débutera avec la mise en dialyse et se terminera au décès, à la date de point ou à la censure représentée par la transplantation rénale ou la fin de la première année de transplantation (si le suivi est disponible), la récupération néphrologique, le transfert vers la dialyse péritonéale, les patients perdus de vue ou le départ à l'étranger. L'étude sera stratifiée sur le type de centre (centre, UDM, auto-dialyse). L'effet centre sera pris en compte par effet cluster et un ajustement sur une variable centre type % de patients dialysés sur cathéter par an, en variable dépendante du temps. Une analyse avec effets aléatoires sur le type de centre sera également menée. Les hypothèses des risques proportionnels et de log linéarité seront vérifiées. L'analyse sera répétée pour la mortalité dans les trois premiers mois de dialyse et après trois mois. Un modèle de Cox avec étude de spline pour l'exposition pourra permettre une analyse sur toute la période en cas de non linéarité de l'association avec la mortalité. Une étude de sensibilité avec tests d'interaction suivant les co-morbidités, l'hémodiafiltration, la dialyse sur cathéter, les centres utilisant une formule versus les centres utilisant plus d'une formule complétera l'étude, de même qu'une analyse suivant les causes de mortalité cardiovasculaires et non cardio-vasculaires. Si les données du SNIIRAM sont disponibles, l'exposition médicamenteuse individuelle aux thérapeutiques du métabolisme phosphocalcique sera ajoutée au modèle.

De façon similaire, une analyse étudiera l'association entre la mortalité et l'exposition aux teneurs en potassium dans le dialysat < 2, comprise entre [2-3[(référence), comprise entre [3-4[et ≥ 4 mmol/L. Résultats attendus : Cette étude a ainsi pour objectif de définir si des expositions préférentielles à des concentrations de calcium et de potassium sont souhaitables ou à l'inverse délétères, en dehors des autres thérapeutiques utilisées pour traiter ces troubles métaboliques.

VABRET Elsa : Sclérose Tubéreuse de Bourneville et insuffisance rénale terminale: Etude épidémiologique Française à partir du registre REIN

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie rare qui s'exprime par l'apparition de tumeurs le plus souvent bénignes sur différents organes (peau, cerveau, poumons, reins..), et d'épilepsie parfois réfractaire. Du fait de la grande hétérogénéité du phénotype, le tableau clinique peut aller de l'épilepsie réfractaire dès l'enfance avec des retards mentaux associés à des atteintes multiples d'organes à de simples lésions cutanées en passant par l'atteinte d'un ou de tous les organes. L'atteinte rénale est la première cause de mortalité chez les patients atteints de STB le plus souvent par hémorragies des angiomyolipomes.

L'atteinte rénale par la nécessité d'embolisations à répétition, voire de néphrectomie(s) peut conduire à l'insuffisance rénale terminale (IRCT) nécessitant le recours aux techniques de suppléance telles que la dialyse ou la transplantation. Il existe peu de données sur les caractéristiques des patients atteints de STB en IRCT et aucune en France.

Méthodes :

L'étude portera sur la cohorte de patients avec STB, arrivés au stade de suppléance et incidents dans REIN entre le 01 janvier 2002 et le 31 décembre 2015, soit un peu plus des 92 patients au 31 décembre 2014 (51 incidents et 41 prévalents) au démarrage de REIN.

L'objectif principal est de décrire les caractéristiques au démarrage du traitement de suppléance de ces patients.

Les objectifs secondaires sont

- une analyse complémentaire des 49 patients sur ces 92 qui ont reçu une greffe (caractéristiques cliniques à la greffe et survie du greffon)
- une analyse complémentaire sur les 51 incidents pour lesquels on possède toute la trajectoire dans REIN: caractéristiques cliniques et contexte de prise en charge au démarrage de la dialyse et leur devenir. Nous regarderons leur devenir en termes d'accès à la greffe et de survie.

Compte tenu du faible nombre de décès (8 sur les incidents), l'analyse de comparaison de survie avec des patients appariés ne paraît pas appropriée.

VIGNEAU Cécile : Trajectoires des patients en insuffisance rénale terminale secondaire à une sclérodermie en France en 2014

Objectifs : La sclérodermie systémique est une cause rare d'insuffisance rénale terminale (IRCT) qui est associée à une augmentation du risque de morbi-mortalité. Cette étude fait suite à une première étude de l'équipe de Rouen sur l'accès à la greffe des patients avec une sclérodermie dans le registre REIN. Notre étude a pour but de déterminer en France de décrire les trajectoires des patients atteints de sclérodermie systémique et d'analyser leur devenir en comparant à une population appariée.

Méthodes : Nous proposons une étude de cohorte historique basée sur les données recueillies à partir du registre REIN. Seront inclus les patients ayant débuté une méthode de suppléance de l'IRCT (hémodialyse (HD), dialyse péritonéale (DP) ou transplantation rénale (TR)) en France du 1^{er} Janvier 2002 au 31 décembre 2014 dont le diagnostic principal ou secondaire est une sclérodermie systémique.

- Calculer l'incidence annuelle sur 10 ans des patients atteints de sclérodermie en IRCT traitée en France en tenant compte du déploiement progressif du registre dans les régions.
- Décrire les caractéristiques à l'initiation du traitement de suppléance de ces patients
- Décrire succinctement l'évolution de la sclérodermie en amont du traitement de suppléance et les facteurs pronostiques de la maladie : date du diagnostic de la sclérodermie, la cause de l'IRCT (crise rénale sclérodermique ou autre), atteintes extra-rénales de la sclérodermie, traitement par IEC.
- Décrire le devenir de ces patients après le démarrage du traitement de suppléance: décès, greffe, arrêt de la dialyse, la survenue de complications après le démarrage de la dialyse ou de la greffe (apparition d'un événement

cardiovasculaire lors d'un suivi annuel : comorbidités dans DIADEM ou complications post greffe dans CRISTAL) ainsi que les causes de décès

- Si le nombre de sujets et le recul sont suffisants, décrire l'évolution de la voie d'abord en hémodialyse au cours du temps
- Comparer le devenir de ces patients avec des témoins appariés

Résultats attendus : Au vu des données déjà disponibles, il est attendu d'inclure une centaine de patients ayant démarré une technique de suppléance de l'IRCT entre 2002 et 2014 avec une sclérodémie. Compte tenu des données disponibles à ce jour sur la sclérodémie, il est attendu que la mortalité et les complications cardiovasculaires soient supérieures chez les patients sclérodermiques ayant développé une IRCT en comparaison aux patients en IRCT d'autre cause.

AOR 2015

| Sujet de recherche | Chercheur | Subvention accordée |
|--|--------------------|---------------------|
| <u>Analyse des déterminants des variations d'incidence de l'IRCT dans les régions du Nord-Est de la France</u> | AYAV / MONNET | 33 910 € |
| <u>Facteurs de risque et conséquences des abords vasculaires non fonctionnels à l'initiation de l'hémodialyse</u> | COSCAS Raphaël | 31 260 € |
| <u>Evaluation des économies réalisables sur les dépenses de transport des patients dialysés en région Provence-Alpes-Côte d'Azur</u> | DEVICTOR Bénédicte | 17 680 € |
| <u>Etude des décès précoces en dialyse, description, déterminants et causes</u> | MORANNE Olivier | 17 150 € |

AYAV Carole / Elisabeth MONNET : Analyse des déterminants des variations d'incidence de l'IRCT dans les régions du Nord-Est de la France

Le registre du REIN objective des disparités importantes d'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) entre régions, en particulier dans le Nord-Est de la France. La littérature suggère que l'incidence de l'IRCT à l'échelle d'un territoire pourrait dépendre, d'une part de facteurs contextuels influençant les besoins de dialyse ou greffe (structure d'âge, prévalence de facteurs de risque, niveau socio-économique et niveau de morbidité) et d'autre part du niveau d'offre de soins de 1^o et 2^o ligne (médecins généralistes et néphrologues) et des pratiques de soins de néphrologie.

Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- 1) comparer l'incidence de l'IRCT (dialyse ou greffe préemptive) entre départements et entre cantons des 5 régions Alsace, Lorraine, Champagne Ardenne, Bourgogne et Franche-Comté, en prenant en compte l'hétérogénéité des populations et la structure spatiale des données,
- 2) analyser les liens entre disparités d'incidence et environnement socioéconomique, accessibilité géographique aux soins (1^{ère} et 2^{ème} ligne) et type de pratiques médicales, après ajustement sur les taux de morbi-mortalité (incidence du diabète, mortalité par maladies cardiovasculaires).

L'étude concernera un bassin de population de plus de 8 millions d'habitants (18 départements et 282 cantons). Toute personne en IRCT traitée par dialyse ou greffe préemptive recensée par le registre REIN, résidant dans la zone d'étude et ayant débuté un traitement de suppléance en France entre 1/1/2010 et 31/12/2014 sera incluse dans l'étude (nombre estimé de sujets : environ 6700).

Les caractéristiques des patients (données initiales démographiques, cliniques et thérapeutiques) seront extraites de la base nationale du REIN. Des indicateurs socioéconomiques (score global de précarité French EDI), épidémiologiques (taux de mortalité par diabète et par maladies cardiovasculaires) et d'accessibilité aux soins (médecins généralistes, néphrologues et centres de dialyse) seront calculés à l'échelle cantonale, les indicateurs décrivant le type d'offre et les pratiques médicales l'étant à l'échelle départementale. Des ratios standardisés d'incidence (RSI) seront estimés à l'échelle départementale et cantonale, en utilisant les estimations INSEE de population moyenne par tranches d'âge et par sexe. L'hétérogénéité des RSI et l'autocorrélation spatiale seront analysées et un lissage adapté à ces deux composantes sera réalisé à l'aide d'un modèle Bayésien hiérarchique. L'effet des variables contextuelles sera analysé avec un modèle du même type pour d'estimer leurs risques relatifs respectifs et leur effet conjoint sur la variabilité et la structuration spatiale résiduelles des taux d'incidence.

Ce projet permettra de mieux comprendre l'origine des disparités spatiales d'incidence de l'IRCT, en analysant l'effet des indicateurs de besoin, l'effet des indicateurs d'offre et l'influence de l'environnement socio-économique. Il sera ainsi possible de repérer un éventuel défaut d'équité dans la prise en charge de l'IRCT si, après ajustement sur les indicateurs de besoin, il existait des variations d'incidence de l'IRCT selon l'accessibilité de l'offre de soins ou selon l'environnement socio-économique. La mise en évidence de tels effets conduirait à rechercher des actions correctrices, en concertation avec les différents acteurs concernés.

COSCAS Raphaël : Facteurs de risque et conséquences des abords vasculaires non fonctionnels à l'initiation de l'hémodialyse

Objectifs : En l'absence d'algorithme fiable concernant l'évolution de la fonction rénale chez le patient insuffisant rénal chronique, le moment idéal pour créer un abord vasculaire (AV) pérenne reste difficile à estimer. La présence d'un AV non fonctionnel conduit à démarrer l'hémodialyse (HD) sur cathéter veineux central, qui est associé à de plus hauts taux d'infections, de thromboses et un coût supérieur en comparaison aux fistules et pontages artério-veineux (FAV/PAV). La présente étude a pour objectif d'identifier les facteurs de risque et d'évaluer le pronostic des AV non fonctionnels à l'initiation de l'HD à partir des données du registre REIN.

Méthodologie : L'étude porte sur l'ensemble des patients incidents en HD ayant démarré une HD après création d'une FAV/PAV depuis l'initiation du registre REIN et jusque fin 2013. Cette population sera divisée en trois groupes : (1) un groupe d'étude incluant les patients ayant un AV non fonctionnels à l'initiation de l'HD (groupe AV non fonctionnel), (2) un premier groupe contrôle incluant les patients ayant un AV fonctionnel à l'initiation de l'HD (groupe AV fonctionnel), et (3) un second groupe contrôle incluant les patients sans AV à l'initiation de l'HD (groupe sans AV).

Nous commencerons par décrire les caractéristiques initiales des patients en HD selon les trois types de démarrage. Une analyse des variations entre régions et au cours du temps (entre années) sera effectuée. Nous comparerons les caractéristiques initiales du groupe d'étude à celles des groupes contrôles.

Les facteurs associés à un AV non fonctionnel à l'initiation de l'HD seront étudiés de façon brute en utilisant les tests appropriés selon la nature des variables étudiées. L'analyse multivariée de ces facteurs s'effectuera par régression logistique multinomiale. Des analyses brutes et ajustées seront effectuées pour évaluer l'impact sur la mortalité et la greffe rénale

des AV fonctionnels et non fonctionnels (courbes de survie selon Kaplan-Meier, modèle de Cox cause-spécifique,). L'évolution des AV au cours du temps sera aussi étudiée (modèles multi-états) si les données le permettent.

Résultats attendus : Concernant les facteurs de risque, nous nous attendons à mettre en évidence les éléments suivants comme associés à un AV non fonctionnel à l'initiation de l'HD: présence d'un diabète, présence d'une obésité, faible nombre de consultation néphrologique dans l'année précédant l'HD, démarrage de l'HD en contexte d'urgence ou en réanimation.

Concernant les conséquences, nous pensons qu'un abord non fonctionnel à l'initiation de l'HD est un facteur associé à une surmortalité et morbidité à terme, et peut-être un facteur péjoratif d'accès à la greffe.

Conclusion : L'utilisation d'un large registre comme REIN permettra d'évaluer les pratiques françaises et les disparités régionales concernant les AV non fonctionnels. La collaboration originale de notre équipe associant épidémiologiste, néphrologue et chirurgien vasculaire permettra une approche la plus complète possible sur le sujet et un rayonnement de REIN à travers les trois spécialités. En perspective, la mise en évidence de sous-groupes à risque d'abord vasculaire non fonctionnel lors de l'initiation de l'HD permettra d'améliorer la prise en charge de ces patients, peut-être en leur proposant des stratégies adaptées de préservation du capital veineux et de création précoces de FAV/PAV.

DEVICTOR Bénédicte : Evaluation des économies réalisables sur les dépenses de transport des patients dialysés en région Provence-Alpes-Côte d'Azur

Introduction

Le transport de patients représente le second poste de dépenses de dialyse après l'hospitalisation soit 19% des 2,8 milliards d'euro en 2012.

Objectifs

Etude pilote en région PACA dont l'objectif principal est d'évaluer les économies réalisables sur le « poste transport » des patients en hémodialyse en évaluant la distance entre le lieu de traitement et le domicile des patients, entre l'adéquation du type de transport et l'état de santé des patients, et celles des horaires de transports par rapport aux horaires de facturation et de la saturation des réseaux routiers.

L'objectif secondaire est de proposer un modèle d'optimisation des transports qui favoriserait le transport partagé.

Méthodologie

Pour répondre aux objectifs, une étude sera menée à partir des données fusionnées. issues de la base REIN et de la base de la Direction Régional du Service médical (DRSM) de l'Assurance maladie de la région Provence Alpes Côtes d'Azur (PACA) pour inclure les couts.

Afin d'avoir une compréhension fine des déterminants de la demande de transports des patients dialysés, une enquête sur les pratiques de prescription des transport dans les unités de dialyse et une étude qualitative auprès des patients et des professionnels seront réalisés.

Critères d'inclusion : tous les patients adultes âgés de 18 ans et plus, résidant et hémodialysés en PACA, durant les mois d'octobre et novembre 2014.

Résultats attendus

- Réaliser la cartographie de la demande de transport des patients dialysés en région PACA (Etat des lieux / Dépenses)
- Analyser les pratiques de prescription des transports dans les unités de dialyse

- Mesurer l'adéquation de la demande de transport des patients dialysés en région PACA
- Analyser les causes de la non-adéquation de la demande de transport des patients dialysés et estimer la prévalence de la non-adéquation évitable
- Estimer le surcoût de la non-adéquation évitable de la demande de transport des patients dialysés
- Construire un modèle d'optimisation des transports sanitaires de patients dialysés : transports partagés
- Estimer les économies réalisables

MORANNE Olivier : Etude des décès précoces en dialyse, description, déterminants et causes

Contexte et Objectifs : Une étude récente de DOPPS a montré un taux de mortalité chez les patients incidents en dialyse, maximale pendant les 90 premiers jours après initiation de la dialyse [Robinson BM, 2014]. Cette étude n'a pas pu étudier l'évolution des déterminants et les causes de mortalité la 1ère année de dialyse dans différents pays pour tenter une approche explicative des différences de taux de mortalité. Une autre étude sur 4200 patients incidents aux USA a identifié quelques FdR de mortalité précoce en dialyse avec plusieurs limites [Bradbury BD, 2007]. La validation de cette période précoce en termes d'incidence de décès et la mise en évidence de déterminants et de causes spécifiques de décès variables selon la période d'étude de mortalité la 1ère année de dialyse serait intéressante dans le registre REIN.

Nous proposons de réaliser une étude à partir de REIN déclinant 3 objectifs :

- (1) décrire l'évolution du taux de mortalité mensuel la première année de dialyse pour confirmer ou non la période de surrisque de mortalité les 4 premiers mois de dialyse
- (2) Identifier lors de la première année de dialyse les interactions entre les caractéristiques des patients et les causes de décès avec le taux de mortalité selon les sous-groupes de période prédéfinis
- (3) Identifier une différence de tendance d'évolution des taux de mortalité selon l'année de cohorte et les périodes d'étude de mortalité prédéfinis la première année de dialyse.

Méthodologie: L'étude serait réalisée sur 2 cohortes de REIN: cohorte 1 : patients incidents en dialyse 2008-2013 dans les 20 régions exhaustives sur cette période (≈45 000 patients) afin d'analyser l'évolution de la mortalité mensuelle la première année de dialyse. Cohorte 2 : patients incidents en dialyse 2012-2013 dans les 26 régions françaises (≈ 20 000 patients) afin d'étudier les déterminants et les causes de décès lors de la 1^o année de dialyse.

Résultats attendus pour la valorisation du réseau :

- Validation dans le registre REIN de la période de mortalité précoce suggérée par l'étude DOPPS qui n'inclue que quelques centres Français.
- Meilleure compréhension de la mortalité précoce en dialyse en identifiant des facteurs de risque et les causes de mortalité spécifiques à cette période permettant de suggérer des actions d'interventions pour le néphrologue.
- Validation ou invalidation d'un nouvel indicateur d'évaluation de l'offre de soins en dialyse qui comprend la description de la mortalité mensuelle en dialyse pour différentes périodes la 1ère année de dialyse. Cet indicateur pourrait permettre de mieux apprécier l'évolution des pratiques d'offres de soins défini selon 3 groupes (: phase de pré-dialyse, organisation et traitement par dialyse à la phase initiale, dialyse chronique. L'indicateur de mortalité précoce pourrait évaluer le rôle des 2 premiers

groupes de pratiques de soins. Cet indicateur est par ailleurs maintenant utilisé aux USA dans le cadre du projet PEAK avec baisse de la mortalité précoce suite à la mise en place de cet indicateur de suivi.

- Cet indicateur de mortalité précoce pourrait également permettre de suggérer des différences dans l'exhaustivité de la déclaration du décès en période précoce de la dialyse pour certaines régions en cas de mise en évidence de différences importantes de mortalité précoce entre les régions.

AOR 2014

| Sujet de recherche | Chercheur | Subvention accordée |
|---|---------------------|---------------------|
| <u>Patients en hémodialyse quotidienne : Caractéristiques, trajectoires, survie et accès à la greffe</u> | BAYAT Sahar | 35 640 € |
| <u>SMet-REIN : Influence du syndrome métabolique sur la morbi-mortalité en hémodialyse</u> | HANNEDOUCHE Thierry | 31 300 € |
| <u>Se-REIN : Echelle géographique et facteurs socio-économiques dans le traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique</u> | SAULEAU Erik-André | 33 000 € |

BAYAT Sahar : Patients en hémodialyse quotidienne : Caractéristiques, trajectoires, survie et accès à la greffe

Contexte : Plusieurs études ont mis en évidence les bénéfices de l'augmentation de la fréquence hebdomadaire des séances d'hémodialyse (HD) sur le contrôle de la tension artérielle, de l'urémie et sur l'hypertrophie ventriculaire des insuffisants rénaux chroniques terminaux. En effet, des séances quotidiennes d'HD, seraient la technique la plus physiologique pour mimer le rôle fonctionnel des reins par rapport à des séances, même plus longues, 3 fois/semaine.

Depuis la mise en place de l'hémodialyse quotidienne (HDQ), plusieurs études ont évalué le lien entre l'HDQ et la survie des patients. Néanmoins, les résultats sur la survie sont controversés car ces études comportent de nombreux biais. Certaines ont été menées sur des échantillons de faibles effectifs et dans la plupart des cas les patients inclus n'étaient pas comparables. En effet, dans certains cas, les patients inclus étaient ceux dont l'état de santé était le plus gravement détérioré, tandis que dans d'autres, il s'agissait des patients plus jeunes et en meilleure santé. Enfin, aucune étude ne s'est intéressée à l'association entre l'HDQ et l'accès à la greffe.

En France, aucune étude portant sur les trajectoires des patients traités par HDQ ou l'association entre l'HDQ et la survie ainsi que l'accès à la greffe n'a été réalisée.

Objectif : L'objectif de ce travail est d'étudier l'HDQ en France, en termes de :

1. Caractéristiques et trajectoires des patients
2. Survie et accès à la greffe des patients
3. Comparaison des pratiques d'indication de l'HDQ en France à celles au niveau international

Méthodologie : Les caractéristiques et les trajectoires des cas incidents d'HDQ entre le 01/01/2002 et le 31/12/2011 en France (registre REIN) seront décrites.

Le lien entre l'HDQ et la survie ainsi que l'accès à la greffe sera étudié sur les cas incidents de HDQ et un groupe de patients non-traités par HDQ. Ce groupe sera apparié avec les patients en HDQ sur le sexe, l'âge, l'année de démarrage du traitement de suppléance, la

région de prise en charge et le score de propension calculant la probabilité d'être en HDQ par rapport à l'HD conventionnelle 3 fois/semaine. Ce score sera calculé à partir des comorbidités : diabète, nombre de pathologies cardiovasculaires, insuffisance respiratoire, cancer évolutif et troubles de la marche. A cette étape les modèles de survie (Cox et Fine & Gray) ainsi que des modèles structuraux marginaux seront utilisés.

Enfin, les pratiques d'indication de l'HDQ en France seront comparées avec celles recueillies par l'International Quotidian Dialysis Registry (IQDR).

Résultats attendus : Cette étude sera la première en France qui décrira les trajectoires et les caractéristiques des patients en HDQ. Elle permettra de déterminer si l'HDQ est associée à une meilleure survie et/ou l'accès à la greffe, vu les coûts engendrés par la mise en place d'un traitement d'HDQ et dans le contexte du développement de nouvelles machines d'HDQ à domicile.

HANNEDOUCHE Thierry : SMet-REIN : Influence du syndrome métabolique sur la morbi-mortalité en hémodialyse

Rationnel :

Les maladies cardio-vasculaires restent la première cause de mortalité en dialyse, la mort subite représentant à elle seule environ 33 % des causes de décès. Les maladies cardio-vasculaires en dialyse sont mal expliquées par les facteurs de risque traditionnels. L'obésité, par exemple, est associée à la mortalité cardio-vasculaire dans la population générale mais elle est corrélée à une meilleure survie chez les patients dialysés. Dans l'étude INTERHEART en population générale, la relation entre la mortalité cardio-vasculaire et l'augmentation de l'index de masse corporelle (IMC) est relativement faible et disparaît après ajustement pour les différents facteurs confondants (hypertension, hypercholestérolémie). En revanche la relation entre la mortalité cardio-vasculaire et périmètre abdominal est robuste et persiste après ajustement.

Dans la population générale, la concentration plasmatique d'acides gras libres est corrélée avec certains composants du syndrome métabolique (périmètre abdominal, triglycérides, HDL cholestérol) et associée au risque de mort subite par un effet arythmogénique direct.

Dans une petite cohorte de patients dialysés en Calabre, région avec une faible prévalence de syndrome métabolique, la mortalité cardio-vasculaire est mieux corrélée à la présence du syndrome métabolique qu'à l'augmentation de l'IMC.

Nous avons montré dans la cohorte REIN - Alsace la faisabilité d'enregistrer les paramètres définissant le syndrome métabolique, les données étant obtenues chez environ 90 % des patients hémodialysés.

Objectif :

Le projet actuel consiste à examiner prospectivement la relation entre la morbi-mortalité totale et cardiovasculaire selon la présence ou non du syndrome métabolique ou de ses composants, isolément ou en association, chez des patients hémodialysés incidents ou prévalents récents (moins de 1 an).

Méthode et organisation :

Colliger lors de la mise en dialyse puis une fois par an les données du syndrome métabolique (périmètre abdominal, glycémie et lipides à jeun, pression artérielle) chez des patients hémodialysés, incidents ou prévalents récents (moins d'un an). Ces éléments seront complétés par la mesure des acides gras libres circulants lors de l'inclusion.

Comparer la morbi-mortalité totale et cardio-vasculaire à 2 ans chez ces patients en fonction de la présence ou non du syndrome métabolique ou de ses composants, isolément ou en association, après ajustement pour les facteurs confondants disponibles dans le registre.

Comparer la morbi-mortalité totale et cardio-vasculaire à 2 ans dans un sous-groupe (n = 250) de ces patients selon la concentration d'acide gras libres circulants après ajustement pour les facteurs confondants disponibles dans le registre et la présence du syndrome métabolique et de chacun de ses composants.

Pour augmenter l'effectif de la cohorte suivie et disposer d'une distribution large et représentative des périmètres abdominaux, 2 régions du registre REIN seront incluses (Alsace et Bretagne) soit environ 1000 patients.

Résultats attendus :

Mise en évidence de nouveaux facteurs prédictifs de morbi-mortalité cardio-vasculaire chez les patients dialysés permettant de s'affranchir du paradoxe obésité-malnutrition-mortalité dans cette population.

SAULEAU Erik-André : Se-REIN : Echelle géographique et facteurs socio-économiques dans le traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique

Objectif : Une hétérogénéité dans la distribution du recours aux soins doit conduire à identifier les facteurs individuels, démographiques, ... qui sous-tendent ces inégalités. Certains de ces facteurs, regroupés sous le terme de socio-économiques (FSE), sont par exemple connus comme des facteurs de risque de sur-incidence d'insuffisance rénale mais ne sont pas colligés par le registre. Par essence individuels, pour des raisons éthiques, de confidentialité ou de résistance culturelle, ils sont agrégés et mis à disposition par l'INSEE à différentes échelles géographiques (de la région à l'IRIS). Mais on sait qu'affecter à chaque individu d'un espace géographique le résumé agrégé de cet espace conduit au biais écologique, d'autant plus marqué que l'échelle d'agrégation est grande. Actuellement le registre REIN recueille la commune de résidence de chaque sujet, mise à jour, lors de différents événements.

Notre objectif est de mesurer la différence dans les estimations et les prédictions de modèles de recours (sur la prévalence et l'incidence) aux structures de suppléance rénale et introduisant des FSE, selon qu'on considère le géocodage des adresses de résidence des sujets et leur affectation à l'IRIS (situation prise comme référence) ou qu'on utilise la commune de résidence.

Méthode et organisation : Sur les données de l'Alsace, un attaché de recherche clinique (estimé à 2 homme.mois) colligera l'adresse de résidence des sujets et les affectera à un IRIS. Des modèles statistiques permettent d'estimer le recours aux soins dans le cadre général des modèles pour données repérées dans l'espace. Les plus souples sont les modèles géoadditifs, modèles linéaires généralisés contenant notamment des lissages (splines par exemple) des différentes covariables. Pour une structure de soins donnée, on dispose, par unité géographique de résidence (commune ou IRIS) du nombre de sujets pris en charge (scindé en différentes strates), en termes d'incidence ou de prévalence, et de la population de l'unité. La variable résultat modélisée est le ratio entre les deux. Mais les

populations faibles dans certaines unités impliquent de lisser leur représentation et de les modéliser, au travers d'un modèle binomial géoadditif. Vont figurer dans ce modèle les covariables supposées explicatives du recours aux soins (autocorrélation spatiale, FSE, âge des patients, etc), y compris des comorbidités, liées aux FSE. Pour un même ensemble de variables, on pourra quantifier la différence d'estimation selon qu'on considère la commune ou l'IRIS de résidence par rapport au recours observé. Les modèles permettent aussi de sélectionner les variables explicatives du recours et de prédire un recours futur. Ces modèles, complexes et hiérarchiques, associant effets fixes et aléatoires seront estimés par inférence bayésienne.

Les analyses, sous la direction du coordonnateur du projet, seront réalisées par deux étudiants en stage de master 2 (un en géographie et un en statistique).

Résultats attendus : notre projet donnera des éléments de choix entre le recueil de l'adresse pour l'affectation à l'IRIS et le recueil de la commune de résidence pour mener de futures études épidémiologiques utilisant des variables socio-économiques en diminuant le biais écologique. La modélisation du recours aux soins permettra aussi la sélection, au sein de ces variables, des variables explicatives, pouvant orienter une étude pilote de faisabilité d'un recueil individuel, seul niveau de recueil éliminant le biais écologique.

AOR 2013

| Chercheur | Sujet de recherche | Subvention allouée |
|---|----------------------------------|--------------------|
| <u>Caractéristiques cliniques, contexte initial de prise en charge et déterminants de la survie à 1 an chez les patients démarrant un traitement par dialyse pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dans les 3 DFA</u> | DELOUMEAUX Jacqueline | 20 000 € |
| <u>Illustration des différences de pratiques entre régions dans la prise en charge des patients en Insuffisance Rénale Chronique Terminale</u> | ECOCHARD René | 20 000 € |
| <u>Anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires : Pratiques, bénéfices et risques chez l'hémodialysé chronique. (Etude T2HD – Thrombose et Hémorragie chez l'hémodialysé)</u> | FRIMAT Luc | 20 000 € |
| <u>Etude des effets de l'hémodiafiltration en ligne sur la morbi-mortalité dans le registre REIN</u> | MERCADAL Lucile | 20 000 € |
| <u>Retentissement de la préparation à la dialyse sur la prise en charge en dialyse lors de la 1ère année chez les sujets âgés de de plus de 75 ans</u> | MORANNE Olivier | 20 000 € |

DELOUMEAUX Jacqueline : Caractéristiques cliniques, contexte initial de prise en charge et déterminants de la survie à 1 an chez les patients démarrant un traitement par dialyse pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dans les 3 DFA

Justification

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un problème majeur de santé publique du fait de sa fréquence, de sa gravité et de son retentissement médico-économique sur le système de soins. Le diabète et l'hypertension artérielle (HTA), principales causes de la néphropathie initiale à l'origine de l'IRCT, présentent des variations régionales importantes et sont présents dans les DFA à des taux doubles de ceux de l'hexagone.

Les données du réseau *REIN* montrent qu'un patient sur 3 démarre une première dialyse en urgence. Ce contexte de prise en charge a été associé à des causes médicales mais aussi socio-économiques et organisationnelles. Il est associé à une surmortalité des patients et à un retard d'accès à la liste de transplantation.

Les paramètres socio-économiques dans les 3 DFA, les disparités de l'offre de soins mais aussi la prévalence élevée des pathologies impliquées dans la survenue de l'IRCT font de ces départements un champ d'étude spécifique des traitements de suppléance par dialyse au niveau régional.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de décrire les caractéristiques cliniques, le contexte initial de prise en charge des patients démarrant un traitement par dialyse dans les 3 DFA et de comparer les sousgroupes de patients identifiés sur :

- le démarrage en urgence ou non de la dialyse,
- le nombre de consultations néphrologiques avant dialyse,
- le DFG à l'initiation de la dialyse

Les objectifs secondaires sont :

- d'étudier les facteurs associés au démarrage en urgences de la dialyse
- de déterminer globalement et par sous-groupes, la survie à 1 an des patients
- d'estimer le délai d'accès à la liste d'attente
- de comparer les caractéristiques cliniques et le contexte initial de prise en charge entre les 3 DFA et la métropole selon le type de néphropathie initiale essentiellement diabète et HTA
- d'étudier la qualité de vie des patients à partir des questionnaires SF36 et KDQoL

Méthode

Il s'agit d'une étude multicentrique comparative, prospective et pronostique de survie.

Les patients inclus seront les adultes en IRCT ayant débuté un premier traitement de suppléance par dialyse entre le premier janvier et le 31 décembre 2013 dans les 3 DFA, vus entre J45 et J90 de dialyse et inclus dans l'outil informatique DIADEM. L'étude portera sur environ 230 patients.

Le critère de jugement principal est la proportion de patients débutant un premier traitement de suppléance par dialyse en urgence.

Les critères de jugement secondaires sont :

- la durée de survie en mois des patients 1 an après le début de la date de 1^{ère} dialyse.
- Le taux de DFG à l'initiation de la dialyse

Analyses statistiques

Une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques et sociodémographiques recueillis sera effectuée pour chaque région et ces paramètres seront comparés entre les 3 régions et avec les données nationales.

Les données quantitatives seront comparées par le test t de Student ou des tests non paramétriques si besoin pour des variables qualitatives binaires et l'analyse de variance à 1 facteur (ANOVA) pour les comparaisons entre les 3 régions. Les données qualitatives seront comparées avec le test du CHI2 de Pearson.

Des modèles de régression logistique univariés et multivariés seront appliqués pour étudier l'association entre les variables d'intérêts et les différents paramètres.

La probabilité de survie à 1 an des patients seront calculés par la méthode de Kaplan-Meier de manière globale puis en stratifiant sur les variables d'intérêt. Le modèle des risques proportionnels de Cox permettra d'estimer le risque relatif de décès ajusté sur les variables significatives du modèle univarié. Les données seront analysées avec le logiciel STATA 10.

Retombées attendues

Une meilleure connaissance des modalités d'entrée en dialyse dans les DFA, de l'impact des conditions socio-économiques sur la prise en charge des patients et leur qualité de vie. Les

résultats dégagés de cette étude seront des supports pour la planification de l'offre de soins pour l'IRCT dans les 3 régions.

ECOCHARD René : Illustration des différences de pratiques entre régions dans la prise en charge des patients en Insuffisance Rénale Chronique Terminale

Depuis Juillet 2011, dans le cadre d'un travail qui a reçu le soutien financier de l'Agence de Biomédecine et de la Haute Autorité de Santé un outil de simulation du devenir des patients adultes en IRCT a pu être développé. Cet outil, en utilisant des paramètres estimés à l'échelle nationale sur les données de REIN, permet de simuler des changements de pratiques et de voir l'effet potentiel de ces changements au cours de l'IRCT.

Ce simulateur permet d'obtenir pour chacun des scénarios considérés, l'espérance de vie des patients en IRCT sur 180 mois, le temps moyen passé dans chaque modalité de traitement (10 modalités de traitement sont prises en compte), la part des décès en excès (*ie* les décès dus à la maladie et à ses traitements) parmi l'ensemble des décès. Les différentes simulations sont faites en fonction de l'âge des patients au début de l'IRCT ainsi que de leur statut diabétique. Trois classes d'âge distinctes ont été construites [18-45[, [45-70[et 70 ans ou plus. Dans la base de données utilisée, presque la moitié des patients en IRCT avait plus de 70 ans il semble donc nécessaire de séparer la dernière classe d'âge en 2 classes : [70-80[ans et 80 ans ou plus.

Les simulations étant réalisées à partir de paramètres estimés à l'échelle nationale, les résultats correspondent à une moyenne sur l'ensemble du territoire français et ne prennent pas en compte la grande diversité interrégion de l'offre de soins. Suite à cette première étape, il semble maintenant primordial de travailler à une échelle spatiale plus fine, ceci afin de prendre en compte à la fois les différences de prise en charge, les différences de structure d'âge de la population et la variabilité de la prévalence de certaines comorbidités observées entre les régions. De plus, un travail à l'échelle régionale permettra aussi de s'intéresser à des modalités de traitement telles que l'hémodialyse à domicile qui sont rares à l'échelle nationale mais qui pour une région donnée peuvent être développées.

Dans le cadre de ce travail, deux régions dont les disparités sont connues seront étudiées séparément : la région Bretagne et la région Nord Pas de Calais.

L'adaptation de l'outil à ces deux régions permettra :

- de valider les différences de pratiques de ces régions
- d'observer les différences de la structure des populations en IRCT (en termes d'âge et de comorbidité)
- d'observer pour un scénario donné les différences en termes d'espérance de vie, de temps moyen passé dans chacune des modalités et de la part des décès en excès
- de simuler des scénarios adaptés aux moyens de chacune des régions

Le modèle utilisé pour ces simulations est un modèle multi-états dans lequel les états sont les dix modalités de traitement et le décès. Les taux de transition entre ces différents états sont supposés constants par intervalle de temps, les 7 intervalles considérés sont plus fins au début du suivi afin de prendre en compte les différents changements de thérapie qui peuvent se produire en début d'IRCT. De plus, les transitions vers le décès sont séparées de façon à pouvoir distinguer la mortalité en excès de la mortalité attendue, ces taux de mortalité dépendent de l'âge et du sexe des patients. Le taux de mortalité attendue pourra

prendre en compte les disparités régionales. Ce dernier point est d'une grande importance car il permettra d'interpréter la mortalité en excès dans chacune des régions comme étant la mortalité due à la maladie et à ses traitements, tous les autres facteurs de mortalité propres à la région étant pris en compte par la mortalité attendue.

FRIMAT Luc : Anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires : Pratiques, bénéfiques et risques chez l'hémodialysé chronique. (Etude T2HD – Thrombose et Hémorragie chez l'hémodialysé)

CONTEXTE :

Les patients hémodialysés chroniques présentent un risque hémorragique accru par rapport à la population générale. Ce risque s'explique par l'accumulation de toxines urémiques, l'activation plaquettaire liée aux circulations extra-corporelles et l'anticoagulation en dialyse. Malgré ce risque, les hémodialysés sont fréquemment traités par anticoagulants (AVK) ou antiagrégants plaquettaires (AAP) majorant le risque de saignements. Ces traitements sont souvent prescrits pour des comorbidités cardiovasculaires (Fibrillation auriculaire, post-infarctus,...) mais peuvent l'être également pour des événements spécifiques à l'hémodialyse tels que la thrombose d'un abord vasculaire ou la coagulation du circuit de dialyse.

La littérature actuelle contient plusieurs études généralement axées sur le risque hémorragique des AAP et des AVK en hémodialyse, mais leur rapport bénéfice/risque dans ce contexte n'est pas clairement établi.

OBJECTIFS :

L'étude **T2HD** « Thrombose et hémorragie chez l'hémodialysé chronique » est une étude de pharmacoépidémiologie dont les objectifs sont de :

- (1) décrire les pratiques de prescription des médicaments AAP et AVK chez les patients hémodialysés chroniques en région Lorraine,
- (2) étudier l'impact de ces pratiques sur la survie et/ou la survenue d'événements cliniques majeurs.

PATIENTS ET METHODE :

Il s'agit d'une étude observationnelle, de cohorte rétrospective, multicentrique incluant les 12 centres de dialyse de Lorraine. Tous les patients adultes ayant démarré un nouveau traitement de suppléance par hémodialyse en Lorraine entre le 01/01/2009 et le 31/12/2010 sont identifiés par le réseau Néphrolor et inclus l'étude à l'initiation de la dialyse (nombre attendu = 700 patients). Les patients sont ensuite suivis jusqu'à la date de point du 31/12/2012 (durée de suivi : 2 à 4 ans).

La plupart des données sont recueillies à partir du registre REIN (données sociodémographiques, cliniques, survenue de comorbidités et décès au cours du suivi). Des données supplémentaires seront recueillies à partir des dossiers médicaux ; il s'agit des traitements médicamenteux, ainsi que de la survenue d'événements hémorragiques au cours du suivi.

ANALYSE STATISTIQUE :

Le critère de jugement est la survie sans événement clinique majeur.

Sont considérés comme événements cliniques majeurs : le syndrome coronarien aigu, l'ischémie aiguë des membres inférieurs, la thrombose veineuse profonde, l'embolie

pulmonaire, la thrombose d'abord, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'hémorragie digestive, et les hémorragies graves.

L'analyse comparera la survie sans événement dans 4 groupes (ni AVK ni AAP, AAP seul, AVK seul, AAP + AVK), en utilisant un modèle de Cox. Les patients seront censurés au moment de la survenue d'une transplantation rénale, d'un changement de méthode de dialyse, d'un sevrage de dialyse, ou de la date de point s'ils sont encore vivants.

Pour minimiser au maximum un biais d'indication, les patients des différents groupes seront appariés sur un score de propension (probabilité pour un patient donné d'être traité par AAP et/ou AVK).

Toutes les analyses seront effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.2.

RESULTATS ATTENDUS

Des données contradictoires sur le rapport bénéfice/risque de ces traitements sont retrouvées dans la littérature, selon les caractéristiques des patients et les indications. L'étude T2HD devrait apporter des informations supplémentaires sur ce rapport avec pour finalité de mieux prévenir les complications liés à ces traitements chez les Hémodialysés chroniques en identifiant les stratégies thérapeutiques les plus adaptées.

MERCADAL Lucile : Etude des effets de l'hémodiafiltration en ligne sur la morbi-mortalité dans le registre REIN

Objectifs : L'hémodiafiltration (HDF) en ligne permet d'améliorer l'épuration des moyennes molécules et oblige à l'utilisation d'un dialysat ultrapur. L'étude observationnelle DOPPS (Dialysis Outcome Practice Patterns Study) a mis en évidence un bénéfice de survie à partir d'un volume de convection de plus de 15 Litres [1]. Cependant la méta-analyse Cochrane parût en 2008 et ayant inclus 20 études randomisées (657 patients) n'a pas mis en évidence de bénéfice de survie [2]. Les 2 dernières études publiées suggèrent comme dans l'étude DOPPS que le bénéfice n'apparaît que si le volume de réinjection excède 15 à 20 litres [3, 4]. L'objectif de notre étude est d'analyser l'effet de l'hémodiafiltration sur la morbi-mortalité dans le registre REIN.

Méthodologie : l'analyse portera sur les sujets hémodialysés depuis 2002 jusqu'à 2012. Elle décrira l'évolution de l'HDF en France et la population qui en bénéficie. Elle comparera la population en hémodialyse et en HDF en termes d'âge, de sexe, de comorbidités, de fréquence et de temps de dialyse et de données biologiques à l'inclusion. L'analyse de survie sera conduite à l'échelle individuelle et à l'échelle des centres, de façon brute et ajustée, en intention de traiter chez les patients incidents dans la technique puis prévalents. L'analyse portera sur la mortalité totale, sur la mortalité cardio-vasculaire et infectieuse. L'analyse de morbidité portera sur les hospitalisations en analyse brute et ajustée. Des analyses seront conduites par sous-groupes selon les comorbidités, selon l'année de début de dialyse (avant 2007 versus après) et selon la durée d'exposition à la technique pour identifier de possibles modifications de l'effet de l'HDF.

Résultats attendus : les résultats antérieurs ne permettent pas totalement de présager de l'effet pouvant être mis en évidence dans le registre REIN. A l'échelon des centres, le bénéfice de survie pourrait être lié à l'utilisation d'un dialysat ultrapur et le bénéfice serait alors étendu à l'ensemble des patients des centres pratiquant l'HDF. A l'échelon individuel,

seules les analyses de sous-groupes étaient significatives dans les études randomisées chez les patients ayant bénéficié d'un volume convectif élevé. Ce critère n'est pas disponible dans le registre. Depuis la publication de l'étude DOPPS en 2006, les équipes de néphrologie ont travaillé à l'augmentation des volumes convectifs. Les moniteurs de dialyse et les membranes de dialyse permettent plus régulièrement d'atteindre de hauts volumes. L'analyse sera scindée en deux périodes, les performances de l'HDF après 2007 étant probablement supérieures à celles d'avant 2007 consécutivement à la publication de l'étude DOPPS et à l'amélioration de la technique [1]. Enfin dans le rapport 2010, 14% de 31 732 patients prévalents étaient traités par HDF en France soit 4442 patients, ce qui pourra permettre d'effectuer des études de sensibilité et des tests d'interaction pour définir qui pourrait bénéficier de cette technique

MORANNE Olivier : Retentissement de la préparation à la dialyse sur la prise en charge en dialyse lors de la 1ère année chez les sujets âgés de plus de 75 ans

Introduction : En France, en 2009, les personnes de 75 ans ou plus représentaient près de 40% des nouveaux malades démarrant un traitement de suppléance rénal avec une incidence croissante et une mortalité élevée à 1 an de l'ordre de 25% (REIN 2010).

Les objectifs de l'étude sont (1) de décrire la phase de pré-dialyse et les caractéristiques associées des patients, dans une cohorte de patients âgés arrivant au stade préterminal de la maladie rénale et suivis prospectivement par des néphrologues (Etude PSPA), (2) d'identifier les facteurs de la phase pré-dialyse associés au bon déroulement de la dialyse la première année.

Méthodologie : La population d'étude comprendra les patients incidents en dialyse de l'étude de cohorte prospective multicentrique (1) débutée en 2009 et incluant initialement 581 patients d'âge moyen 82 ± 5 ans avec un MDRD moyen à 14 ± 4 ml/min/1.73m². Les variables de la phase pré-dialyse étudiées et comprendront la fréquence des consultations, le projet thérapeutique et le motif d'initiation de la dialyse définis par le néphrologue, la création d'un abord permanent de dialyse ainsi que les caractéristiques cliniques et le mode de vie du patient. Les variables d'évaluation du bon déroulement de la dialyse la première année comprendront: le démarrage de la dialyse en urgence ou non, l'initiation de la dialyse sur cathéter vasculaire central, les éventuels changements de technique de dialyse (HD, DP) avec leurs causes, la fréquence des péritonites et l'assistance ou non par une infirmière pour la DP, le nombre de jour d'hospitalisation et la survie patients avec la cause et le lieu de décès la première année de dialyse. Les données seront disponibles à partir de l'étude PSPA et après croisement de la base de données avec le registre REIN et du RDPLF.

Résultats attendus :

D'un point de vue clinique pour les néphrologues, la meilleure connaissance de la phase de pré-dialyse dans cette population avec les caractéristiques associées des patients et la relation avec le bon déroulement de la dialyse la première année, devrait aider les médecins à améliorer la préparation de ces patients à la dialyse. D'un point de vue de la Santé

Publique la description de la pré-dialyse et du pronostic associé devrait participer à l'optimisation de l'organisation de la prise en charge de ces patients à ce stade de transition souvent délicat à gérer pour les médecins et les patients.

AOR 2012

| Chercheur | Sujet de recherche | Subvention allouée |
|--|--------------------|--------------------|
| <u>Apport des données des dossiers médicaux au registre REIN dans la détermination de facteurs de risque de mortalité des patients dialysés d'une zone géographique déterminée</u> | ARGILES Angel | 20 000,00 € |
| <u>Inégalités sociales et l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale</u> | BAYAT Sahar | 19 904,00 € |
| <u>Prise en compte de la mortalité de la population générale dans la modélisation du devenir des patients en IRTC</u> | ECOCHARD René | 20 000,00 € |
| <u>Facteurs pronostics de la survie à long terme des patients >75 ans incidents en dialyse</u> | MORANNE Olivier | 20 000,00 € |

ARGILES Angel : Apport des données des dossiers médicaux au registre REIN dans la détermination de facteurs de risque de mortalité des patients dialysés d'une zone géographique déterminée

Le taux de mortalité des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) traités par dialyse reste très élevé, il apparait donc essentiel d'identifier des facteurs pronostics de mortalité de ces patients afin d'optimiser leur prise en charge.

OBJECTIF PRINIPAL

Le présent projet a pour but d'évaluer l'apport des données de dossiers médicaux aux données REIN dans la détermination des facteurs de risque prédictifs de mortalité des patients incidents en dialyse dans une zone géographique déterminée.

OBJECTIFS SECONDAIRES

- 1- Décrire les patients pris en charge en dialyse durant les années 2004 à 2010 dans cinq centres et unités de dialyse du département de l'Hérault.
- 2- Caractériser leur évolution clinique.
- 3- Caractériser les modalités thérapeutiques mises en oeuvre.

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude descriptive et de pronostic des patients incidents à la dialyse sur la période du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2010 (7 ans), dans l'un des cinq centres de soins héraultais participants: Centre de Sète (NDSG), UAD d'Agde (NDSG), Centre de

Castelnau – Le Parc (NephroCare), UDM de Castelnau – Mas de Rochet (NephroCare), UAD de Lunel (NephroCare).

Les patients primo-dialysés seront suivis jusqu'à la date de point du 31 décembre 2011 (suivi de 8 ans).

Seront exclus les patients dialysés en retour de greffe et les patients transférés rapidement hors centres d'inclusion (< 30 jours). Les patients seront identifiés dans le registre REIN et dans les bases de données des centres de soins par leur identifiant REIN. Les données de survie seront issues du registre REIN. Les facteurs pronostics à étudier seront issus du registre REIN et des dossiers médicaux. L'utilisation des dossiers médicaux permettra l'inclusion de facteurs additionnels et une augmentation de la fréquence de recueil.

La survie sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et le risque cumulatif, par la méthode de Nelson- Aalen. Nous rechercherons les facteurs de pronostic de cette survie en utilisant le modèle multivarié de Cox après avoir sélectionné les variables par méthode univariée à 110%. Parmi les variables explicatives, les caractéristiques cliniques à l'initiation et l'évolution de l'état du patient seront particulièrement étudiées. La survie sera exprimée en survie relative afin de tenir compte des autres causes de mortalité. Dans une seconde analyse, les patients décédés rapidement après la mise en dialyse (moins de 30 jours) seront exclus, afin de correspondre aux normes internationales.

RÉSULTATS ATTENDUS

Cette étude multicentrique permettra d'identifier de nouveaux facteurs prédictifs de mortalité en dialyse qui pourront être ajoutés au registre REIN, ce qui permettra d'optimiser la caractérisation de l'état de santé de la population dialysée en France. Ce projet participe aussi à une démarche d'évaluation et d'amélioration de la prise en charge des patients en IRCT et de leurs comorbidités. Il s'agit d'une étude historique sans prélèvement, avec recueil de données existantes au sein des bases de données du registre REIN et des dossiers médicaux, qui ne comporte aucun risque pour les patients.

BAYAT Sahar : Inégalités sociales et l'Insuffisance Rénale Chronique

Terminale

Contexte : Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la défaveur sociale et les différents aspects de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) : l'incidence de l'IRCT, la prise en charge tardive par un néphrologue et l'accès à la transplantation rénale. Ces études ont été menées pour la plupart aux Etats-Unis ou dans les pays anglo-saxons.

En France, une étude a été réalisée sur le lien entre la précarité et les variations géographiques d'incidence de l'IRCT à l'échelle départementale (C.Couchoud et al.). Cette étude, menée sur les cas incidents de l'IRCT en 2008 et 2009, a démontré que les facteurs socio-économiques tels que le pourcentage de personnes au chômage peuvent contribuer aux variations départementales d'incidence des traitements de l'IRCT.

Objectif : L'objectif de ce travail est d'étudier l'association entre la défaveur sociale et l'insuffisance rénale chronique terminale aussi bien en termes d'incidence de l'IRCT, qu'en termes d'accès à la greffe rénale (accès à la liste et ensuite à la greffe) et enfin de survie.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude menée sur la cohorte des cas incidents d'insuffisance rénale chronique terminale traités entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2009 en Bretagne (plus de 2000 cas).

L'adresse des patients sera récupérée (par retour au dossier patient) et ensuite géocodée au niveau des IRIS de l'INSEE. Les données socio-économiques de l'INSEE (disponibles à l'échelle IRIS) seront par la suite utilisées afin de caractériser le niveau de défaveur sociale du lieu de résidence des patients (en classes de défaveur).

L'association entre la classe de défaveur sociale et les éléments suivants sera étudiée : l'incidence de l'IRCT, l'inscription sur la liste d'attente, l'accès à la greffe rénale après l'inscription et enfin la survie au 31/12/2010.

Les analyses géographiques mettant en relation la défaveur sociale et l'incidence de l'IRCT prendront en compte l'autocorrélation spatiale. Les modèles statistiques utilisés prendront en compte les données sociodémographiques, biocliniques et les caractéristiques de prise en charge des patients. Les modèles multiniveaux seront développés dans ce cadre.

Résultats attendus : Ce projet permettra d'étudier le niveau de défaveur sociale à un échelon géographique fin (IRIS) et de démontrer s'il existe une association entre la classe de défaveur et l'incidence de l'IRCT, l'inscription sur la liste, l'accès à la greffe des patients inscrits et la survie des patients. Par ailleurs, il permettra d'évaluer la faisabilité de récupération des adresses des cas incidents de plusieurs années de façon rétrospective (données pas enregistrées dans REIN)

ECOCHARD René : Prise en compte de la mortalité de la population générale dans la modélisation du devenir des patients en IRTC

Le projet vise à améliorer un outil de simulation destiné à prédire le devenir des patients en IRTC (Insuffisance Rénale Terminale Chronique). Le but de cet outil de simulation est de déterminer la faisabilité et l'impact de différents scénarios d'évolution de l'offre de soins ou des pratiques.

Ce projet a débuté depuis juillet 2011 dans le cadre d'un travail qui a reçu le soutien financier de l'Agence de Biomédecine et de la Haute Autorité de Santé. Ce financement est maintenu jusqu'en mai 2012. Ce travail a permis la mise en place d'un premier simulateur basé sur 3 modalités de traitement (HD, DP et transplantés). Le modèle est un modèle à compartiments, il est fondé sur la succession des modalités de traitement des patients en IRTC au cours du temps et le temps passé dans ces modalités.

Deux étapes ont été nécessaires à la mise en place du simulateur.

L'étape d'estimation des paramètres s'est faite à partir de données issues de la base de données REIN. Les patients incidents (patients qui sont en IRTC après la date d'entrée de leur région dans la base de données REIN) ainsi que les patients prévalents (patients qui étaient déjà en IRTC avant la mise en place de la base de données REIN et qui entrent dans la base de données après plusieurs mois ou année en IRTC) ont été pris en compte dans cette première étape. L'estimation des paramètres a pu porter sur les 15 premières années de suivi.

L'étape suivante est celle de simulation ; cette étape utilise les paramètres estimés lors de l'étape précédente. Les simulations qui ont pu être réalisées permettent de prédire le devenir du patient au cours des 15 premières années de son IRTC.

Sur la base de données REIN la probabilité de survie observée à 15 ans est de 23% (estimation obtenue à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier). Cette mortalité observée ne distingue pas la mortalité de la population générale de la mortalité due à la pathologie.

Il apparaît primordial de prendre en compte la mortalité de la population générale afin de pouvoir interpréter la survie au cours du suivi.

Afin d'estimer la mortalité en excès des patients en IRTC deux améliorations majeures doivent être apportées au modèle :

Le compartiment décès doit être séparé en deux compartiments, celui de la population générale (il s'agit des décès attendus) et celui correspondant à la mortalité en excès liée à la pathologie. En effet le taux de mortalité observé, pour chacun des compartiments de traitements, peut se décomposer en un taux de mortalité attendu (celui de la population) et un taux de mortalité en excès (celui lié à la pathologie).

Sur 15 ans de suivi, le vieillissement des patients doit être pris en compte, la covariable âge ne doit pas seulement être considérée au début de l'IRTC mais elle doit être calculée en prenant en compte l'ancienneté dans la maladie.

Les taux de mortalité en provenance des différents compartiments devront être fonction de cette covariable. Les taux de mortalité attendus pourront être obtenus à partir des tables de mortalité (INSEE) alors que les taux en excès seront estimés à l'aide du modèle à compartiments.

MORANNE Olivier : Facteurs pronostics de la survie à long terme des patients >75 ans incidents en dialyse

Etat de la question et objectif de la recherche

En France, les personnes de 75 ans ou plus représentent 38% des nouveaux malades démarrant un traitement par dialyse. L'indication de dialyse dans cette population est source de controverse. A partir du registre REIN un score pronostic de mortalité précoce, chez les patients dialysés, a été proposé et l'élaboration d'outils pronostics pour aider à la prise en charge de ces patients avant la prise en charge en dialyse est en cours (Etude PSPA). La dialyse chez les sujets âgés est d'autant plus discutée que le bénéfice en terme de quantité de vie semble modéré chez les patients présentant de nombreuses comorbidités et que l'évolution de l'état clinique chez les survivants de plus de 80 ans serait médiocre avec perte de l'autonomie de 40% à 6 mois chez des patients initialement autonomes dans une série longitudinale rétrospective de 97 patients. Le rapport REIN 2009 rapporte chez les patients incidents dialysés âgés de 75 à 84 ans une survie à 5 ans de 26,6 [25- 28] %. Très peu de registre dispose de l'évolution des comorbidités en dialyse chez ces patients et peu de données sont rapportées. Une meilleure connaissance de l'évolution clinique et des facteurs pronostiques (Initiaux et au cours du suivi) à long terme devrait permettre aux néphrologues d'améliorer la prise en charge de cette population. Des outils supplémentaires sont nécessaires pour aider le néphrologue à discuter l'indication de dialyse et sa poursuite

ainsi que l'éventuelle indication de transplantation rénale. Enfin l'évolution des comorbidités pourrait alimenter la discussion concernant les besoins de cette population.

Les objectifs sont : 1/ Décrire l'évolution des comorbidités, de l'autonomie et la survie brute et relative des patients âgés de 75 ans ou plus dans la cohorte des patients incidents ayant 5 ans de recul. 2/ Identifier les facteurs pronostiques de la survie à long terme de cette population 3/ Comparer des méthodes de modélisation pour étudier la valeur pronostique de variables dépendantes du temps (Régression de Cox et Modèle Joint).

Méthodologie

Population incidente de plus de 75 ans (cohorte 2002-05) avec un recul minimum de 5 ans. L'analyse statistique comprendra une phase descriptive des caractéristiques à l'inclusion et au cours du suivi . L'étude des facteurs pronostiques sera réalisée par deux modélisations qui seront comparées (Régression de Cox et Modèle Joint)

Résultats attendus :

D'un point de vue clinique pour les néphrologues, une meilleure connaissance du devenir et des facteurs pronostics à long terme de ces patients âgés, devrait participer à l'amélioration la prise en charge de ces patients en dialyse (arrêt de dialyse, Transplantation). *D'un point de vue de la Santé Publique* la description de l'évolution des comorbidités et de l'autonomie devrait alimenter la discussion concernant l'offre de soins à fournir à cette population (Institutions, soins palliatifs)

AOR 2011

| Chercheur | Sujet de recherche | Subvention allouée |
|---|--------------------------|--------------------|
| Activités professionnelles et ressources des personnes traitées pour insuffisance rénale terminale et en âge de travailler en France | BAUDELOT Christian | 20 000,00 € |
| Etude de faisabilité de l'étude des troubles cognitifs chez le dialysé | BOBRIE Guillaume | 20 000,00 € |
| Maladie rénale chronique et Education Thérapeutique (ETP): analyse du vécu et des besoins en ETP d'un échantillon représentatif national de patients dialysés ou transplantés par autoquestionnaire | ISNARD BAGNIS Corinne | 20 000,00 € |
| Etude du bénéfice potentiel de l'utilisation d'un dialysat sans acide acétique sur la survie dans le registre REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie). | MERCADAL Lucile | 20 000,00 € |
| Diabète de type 2 et mortalité par cancer chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux | VIGNEAU Cécile | 20 000,00 € |

BAUDELOT Christian : Activités professionnelles et ressources des personnes traitées pour insuffisance rénale terminale et en âge de travailler en France

En France, le taux d'activité des personnes vivant avec une pathologie chronique évolutive (environ 35%) est inférieur à celui de l'ensemble des personnes handicapées (en situation de handicap dit « stabilisé ») ou de la population générale. A titre d'exemple, une personne séropositive au VIH a cinq fois plus de risques d'être sans emploi qu'une personne séronégative (d'âge et de milieu social équivalent). Certains malades restent encore trop souvent en marge de toute activité professionnelle. Qu'en est-il pour les personnes qui vivent grâce à la dialyse ou qui ont reçu une greffe de rein ?

Le coût de la prise en charge médicale de l'insuffisance rénale terminale en France est connu, il s'élève à environ 8 milliards d'euros chaque année. Cependant, il existe également un coût humain, lié notamment à l'incapacité de travail, aux difficultés d'accès ou de maintien dans l'emploi, au recours aux dispositifs d'invalidité ou aux minima sociaux, qui est difficile à évaluer faute de données disponibles.

Les patients touchés par l'insuffisance rénale terminale, dialysés ou transplantés, doivent en effet souvent faire face à d'importantes difficultés socioprofessionnelles, liées à leur état de

santé, aux contraintes de leurs traitements, ou aux représentations que peuvent s'en faire les employeurs. Cependant, l'étendue de cette problématique n'a jamais été quantifiée de manière précise.

Cette étude a pour objectif de mesurer l'impact successif des différents types de traitements (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation) ainsi que de la disponibilité de certains aménagements (hémodialyse du soir ou nocturne, auto-dialyse « vraie ») sur l'activité et le devenir professionnel ainsi que sur le niveau de ressources. Les déterminants de maintien dans l'emploi et de réinsertion professionnelle (par exemple l'accès à la transplantation après une période de dialyse ou de manière préemptive) seront également étudiés.

Elle s'intéressera aussi à la problématique de la pauvreté, souvent intuitivement associée à l'insuffisance rénale terminale, dans le but de mieux identifier ses déterminants.

Outre l'amélioration des connaissances sur cette problématique sociale importante, les conclusions de ces travaux permettront d'identifier des pistes d'actions destinées à favoriser l'accès et le maintien dans l'emploi des personnes concernées, cet axe constituant un des objectifs du Plan amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.

Méthodologie :

Un module spécifique, éventuellement sur critère d'âge, sera inclus dans le questionnaire relatif à l'enquête "surveillance de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux terminaux- QV IRT" 2011. Les critères d'inclusion seront donc : tout patient entre 25 et 60 ans, en dialyse ou transplanté depuis au moins 1 an, mono greffe et primo greffe.

Deux sur-échantillons, tirés au sein de REIN et Cristal, seront ajoutés :

1. Un sur-échantillon de sujets jeunes, plus concernés par ces problèmes de travail, mais moins représentés quantitativement, de manière à assurer la significativité des données les concernant.

Un sur-échantillon de sujets ayant des parcours « complexes » (plusieurs greffes, plusieurs périodes de dialyse)

BOBRIE Guillaume : Etude de faisabilité de l'étude des troubles cognitifs chez le dialysé

RATIONNEL :

La prévalence des maladies rénales chroniques (MRC) et du traitement de suppléance augmente avec l'âge. La survenue de troubles cognitifs (TC) étant plus fréquente chez les sujets âgés, l'association des deux conditions laisse penser que les TC seront de plus en plus fréquents chez les sujets dialysés. Il n'existe que peu ou pas de données décrivant les TC au démarrage de la dialyse et leur évolution au cours de temps. Quelques études laissent penser que les TC sont fréquents et graves chez les sujets ayant une MRC ou hémodialysés, mais la pathologie est rarement reconnue par les équipes d'hémodialyse. De plus, on ne dispose pas d'études ayant évalué la prévalence des TC à l'initiation du traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) d'une part, et son aggravation ou son apparition au cours du traitement par dialyse d'autre part. Il est donc souhaitable de réaliser une étude de la prévalence des TC dans une cohorte de sujets en IRCT débutant le traitement par dialyse et de réévaluer ces mêmes TC après une et deux années de dialyse, de façon à apprécier l'incidence des TC chez les sujets initialement indemnes et l'évolutivité des TC préexistants. Etant donné l'importance de l'incidence du traitement de suppléance par dialyse dans la région Ile de France (environ 1500 patients/an),

il nous apparaît nécessaire de débiter par une étude de faisabilité qui aura pour autre avantage de servir au calcul du nombre de malades nécessaires à l'étude princeps.

OBJECTIFS :

Le but principal de cette étude préalable est d'évaluer la faisabilité d'une étude de la prévalence des TC chez 50 sujets en IRCT débutant le traitement par dialyse et de réévaluer ces mêmes TC 6 mois après : acceptabilité par les patients de l'enquête (tests et venue d'un ARC à domicile, répétition à 6 mois) et faisabilité des tests (MMS et MoCA (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) dans cette population. L'autre but de l'étude est d'évaluer dans cet échantillon l'incidence des TC chez les sujets initialement indemnes et l'évolutivité des TC préexistants pour permettre le calcul des effectifs de l'étude princeps et son organisation. Dans cette étude de faisabilité, les résultats des tests seront corrélés aux données cliniques disponibles dans REIN, ainsi qu'aux autres facteurs prédictifs de TC : nature du traitement antihypertenseur et du traitement hypolipémiant, niveau socio-éducatif, tabac, alcool, dépression.

METHODOLOGIE :

L'étude sera réalisée en Ile-de-France dans des centres volontaires avec proposition de l'étude à tout dialysé incident. Les tests ne seront pas faits chez les sujets (cependant recensés) ayant les caractéristiques suivantes : cécité, non compréhension de la langue française, accident vasculaire cérébral avec séquelle neuromotrice. On testera l'acceptabilité et la faisabilité du MMS et du MoCA. Pour détecter la dépression souvent associée et facteur d'aggravation des TC, on utilisera le Hospital Anxiety and Depression Scale. Les tests seront faits par des ARC, les jours sans dialyse au domicile des patients. L'étude durera 6 mois

ISNARD BAGNIS Corinne : Maladie rénale chronique et Education

Thérapeutique (ETP): analyse du vécu et des besoins en ETP d'un échantillon représentatif national de patients dialysés ou transplantés par autoquestionnaire

La loi Hôpital Santé Patients Territoires, n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires établit que tout patient vivant avec une maladie chronique doit se voir offrir une prise en charge en éducation thérapeutique. Cette prise en charge peut s'articuler autour de l'accompagnement, de l'information, de l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation psychosociales, d'un travail autour de la diététique... dans un objectif d'amélioration de l'autonomie et de la qualité de vie du patient. A l'heure où de nombreuses équipes se mobilisent pour mettre leurs programmes existants (ou en cours de création) en adéquation avec le cahier des charges national, les professionnels ne disposent d'aucun état des lieux représentatif leur donnant les informations indispensables sur lesquelles asseoir ces programmes. L'implication des patients dans la création de ces programmes est prévue dans la loi mais se met en place lentement, tant ce travail en commun nécessite un changement de posture de la part des professionnels de santé et sans doute aussi des patients. Dans une étude préliminaire sur le vécu de la première séance de dialyse, notre équipe a pu constater la différence majeure qui existe entre la vision des professionnels de santé et celle des patients sur le vécu de traitements lourds. Les modalités d'organisation de la transmission d'information et d'aide au choix éclairé d'une méthode d'épuration sont également vues de

façon très différente par les soignants et les patients. Des études récentes conduites en France dans une population de patients transplantés montrent la très forte prévalence de l'anxiété et de la dépression attestant du vécu difficile de la transplantation, considérée pourtant par les soignants comme l'option thérapeutique la plus confortable pour le quotidien des patients.

L'objectif de ce projet est d'analyser le vécu subjectif des patients dialysés et transplantés de leur méthode de traitement et la façon dont ils ont reçu les informations leur permettant de faire le choix de leur technique de soin et de mieux vivre leur traitement. Les patients seront également interrogés sur leurs besoins en éducation thérapeutique. L'étude devra aussi préciser les modalités préférentielles des patients pour leur participation aux actions éducatives. La finalité est d'apporter une base de réflexion aux équipes dans le cadre de leur démarche de mise en place de programmes d'ETP dans un contexte de paucité des données expérimentales dans cette population.

Méthodologie : Cette enquête transversale sera réalisée conjointement à celle portant sur la qualité de vie des mêmes patients, financée en 2010 dans le cadre de cet appel d'offre et dont les investigateurs principaux sont le Pr Serge Briançon et le Dr Stéphanie Gentile. La méthodologie utilisée est identique en ce qui concerne l'échantillonnage des patients, le recueil des données et le calendrier. Un questionnaire portant sur le vécu du traitement, l'information reçue et les besoins en ETP sera utilisé. Ce questionnaire comporte deux éléments dont l'un est la traduction du HeiQ (autoquestionnaire développé par le Pr Osborne à Melbourne et validé dans différentes populations) et l'autre un questionnaire qui sera élaboré par l'équipe (à partir des données de focus groupes) et testé sur des groupes de patients. Les données recueillies seront confrontées aux données sociodémographiques et biomédicales essentielles contenues dans les bases de données REIN et de l'Agence de Biomédecine.

Les résultats attendus seront mis à la disposition de la communauté afin que chaque équipe puisse utiliser une partie de ces informations pour la mise en place d'actions éducatives ou d'accompagnement. Ces études devraient montrer que le besoin d'information sur les méthodes d'épurations extra rénales est précoce et permettre de préciser le moment idéal et les modalités préférentielles de délivrance des informations. Elles devraient apporter des pistes pour la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique pour les patients dialysés/transplantés en permettant de mieux choisir les objectifs pédagogiques des actions éducatives, leurs modalités d'organisation et les personnels à impliquer.

MERCADAL Lucile : Etude du bénéfice potentiel de l'utilisation d'un dialysat sans acide acétique sur la survie dans le registre REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie).

La mortalité cardio vasculaire représente la première cause de décès dans la population hémodialysée. L'instabilité hémodynamique et l'ischémie myocardique per-dialytique sont des facteurs associés à la mortalité. L'acétate encore présent dans le dialysat altère l'hémodynamique au cours de la séance. A présent, l'exposition à l'acétate peut être évitée en utilisant des concentrés sans acide acétique, comme cela est le cas avec la biofiltration sans acétate, le dialysat à l'acide chlorhydrique ou le dialysat au citrate. Ces techniques permettent une meilleure réponse hémodynamique à la déplétion et une meilleure tolérance cardiaque. La dialyse sans acétate améliore l'hémodynamique per dialytique et pourrait donc améliorer la survie.

Objectifs: Les objectifs de cette étude sont de décrire l'utilisation de la dialyse sans acétate en France et d'analyser l'impact de la dialyse sans acétate sur la mortalité des patients hémodialysés. Notre hypothèse est que la dialyse sans acétate diminue la mortalité cardiovasculaire.

Méthodes:

L'analyse descriptive visera à estimer le pourcentage de séances de dialyse sans acétate et le pourcentage de patients « exposés » parmi l'ensemble des patients prévalents en hémodialyse en 2008 et 2009. Ces pourcentages seront estimés à partir des données de vente par centre obtenues auprès des industriels. Une analyse par variable instrumentale sera ensuite conduite pour évaluer l'impact de la pratique de la dialyse sans acétate sur la mortalité. Elle portera sur l'ensemble des patients incidents en hémodialyse en 2008 et 2009. L'association entre le pourcentage de dialyse sans acétate et la mortalité globale et cardiovasculaire sera étudiée par un modèle de régression à risques proportionnels (modèle de Cox) avec ajustement séquentiel sur les facteurs de confusion enregistrés dans REIN. Un ajustement selon un critère de qualité des soins pourra permettre de limiter le biais lié à celui-ci. L'analyse de sensibilité portera sur différents groupes de patients en particulier les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et les patients en hémodiafiltration.

En second lieu, une variable individuelle pourrait être ajoutée au relevé de REIN pour connaître le type de dialysat utilisé et réaliser une étude de mortalité basée sur cette variable individuelle.

Résultats attendus:

Notre hypothèse est sous tendue par les effets délétères connus de l'acétate sur l'hémodynamique de la séance avec pour conséquence une majoration du risque d'ischémie cardiaque et par une réduction de mortalité en dialyse sans acétate chez les patients à risque cardiaque majeur. La dialyse sans acétate est génératrice d'un surcoût et reste encore sous employée. L'analyse dans le registre REIN pourrait permettre d'avoir une puissance suffisante pour confirmer le bénéfice de cette pratique de dialyse et en justifier un emploi plus étendu.

VIGNEAU Cécile : Diabète de type 2 et mortalité par cancer chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux

Contexte : Plusieurs études auraient établi une relation entre diabète de type 2 et cancers: adénomes colorectaux, tumeurs primitives hépatiques et carcinomes hépatocellulaires, cancers de l'endomètre et cancers du sein en phase préménopausique. Dans le cadre de l'insuffisance rénale, les données sont plus rares. Chez les transplantés rénaux, le traitement immunosuppresseur majore le risque néoplasique. Chez les patients hémodialysés chroniques, le risque néoplasique apparaît plus élevé que dans la population générale, notamment pour les localisations rénale, vésicale, colique ou pour les cancers du sein. D'après les données de REIN 2007, le Dr COUCHOUD a montré que les néoplasies ou hémopathies évolutives chez les patients démarrant un traitement de suppléance rénale concernaient 9,8 % des patients non diabétiques et 5,4 % des patients diabétiques de type 2 ($p < 0,0001$, après ajustement sur l'âge).

Objectif : L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'association entre la mortalité par cancer et le diabète de type 2 chez les patients insuffisants rénaux chroniques. L'objectif secondaire est de déterminer si l'association entre le diabète et la mortalité par cancer varie en fonction du type histologique de la néoplasie.

Méthodologie : Le projet comporte deux étapes :

1. La 1^{ère} étape est une étude menée sur la cohorte des cas incidents d'insuffisance rénale chronique terminale traitée entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2009. La mortalité par cancer au 31/12/2009 des patients diabétiques et non diabétiques sera comparée à l'aide d'un modèle Cox.
2. La 2^{ème} étape est une étude cas-témoins, dans les régions du Grand Ouest, comparant la fréquence du diabète parmi les patients décédés par cancer (cas) et les patients décédés par autre que cancer (témoins). La régression logistique sera utilisée et ajustée sur les facteurs de confusion tels que : IMC, taux plasmatiques de LDL et HDL-cholestérol, traitement hypocholestérolémiant, type de traitement anti-diabétique, durée de traitement sous IEC ou ARAI, antécédent de traitement immunosuppresseur. Les modèles prendront en compte les modalités de traitement des patients.

Résultats attendus : Cette étude permettra de montrer s'il existe une association entre le diabète de type 2 et la mortalité par cancer chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux

AOR 2010

| Chercheur | Sujet de recherche | Subvention allouée |
|---|--------------------------|--------------------|
| Surveillance de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux – QV IRT | BRIANCON Serge | 20 000,00 € |
| Syndrome métabolique et dialyse : impact sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire | CHANTREL François | 20 000,00 € |
| Description du projet thérapeutique et du devenir des personnes âgées avec une MRC à un stade avancé et élaboration d'un score pronostique de mortalité | MORANNE Olivier | 20 000,00 € |
| Etude de l'adéquation patient – structure de dialyse et des flux de patients entre structures à partir des données REIN | VILLARD Emmanuel | 20 000,00 € |

BRIANCON Serge : Surveillance de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux – QV IRT

Ce projet vise à répéter les mesures de qualité de vie chez les patients dialysés et greffés selon la méthodologie utilisée dans les enquêtes de 2005 et 2007 afin d'obtenir une description de l'évolution de la qualité de vie au cours de la période du plan d'amélioration de la qualité de vie des maladies chroniques. Le principal résultat attendu est de vérifier l'éventuelle amélioration de la qualité de vie chez les patients en fonction des conditions d'accès à la greffe, des techniques médicales, et des prises en charge préconisées dans le cadre du plan. Il doit constituer l'initiation d'un système de surveillance de la qualité de vie utilisant des méthodes classiques en épidémiologie.

La méthodologie est celle d'une étude transversale sur un échantillon représentatif de l'ensemble des patients pris en charge dans l'ensemble des régions participant au système REIN au 31 décembre 2007. L'échantillonnage est stratifié sur la région et l'âge. Il est également stratifié sur la participation de la région aux études de 2005 et 2007 avec là des fractions de sondage différentes de façon à inclure 4000 patients : 2000 greffés et 2000 dialysés, 1000 dans les huit régions ayant participé en 2005-2007 et 1000 dans les douze autres régions. Les questionnaires utilisés sont les mêmes : un générique le SF36 et un spécifique le KDQoL pour les dialysés et le ReTRANSQoL pour les greffés. Des données socio démographiques et médicales sont recueillies auprès des systèmes REIN et CRISTAL et auprès des patients

CHANTREL François : Syndrome métabolique et dialyse : impact sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire

Les complications cardio-vasculaires représentent la principale cause de morbi-mortalité chez les patients traités par EER. Dans la population générale l'obésité et le syndrome métabolique sont prédicteurs de survenue d'événements et de mortalité cardiovasculaires. Plusieurs études récentes ont démontré que, dans la population générale, le périmètre abdominal était un meilleur indicateur de risque cardiovasculaire que l'indice de masse corporel (IMC). Dans certaines populations de patients dialysés l'obésité est paradoxalement un facteur protecteur de la mortalité mais l'impact du syndrome métabolique n'est pas connu. Le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des paramètres suivants : HTA ($\geq 130/85$), périmètre abdominal >102 cm chez l'homme et >88 cm chez la femme, HDL <0.50 g/L chez l'homme et <0.4 g/L chez la femme, triglycérides >1.5 g/L et glycémie à jeun ≥ 1 g/L. La mesure du périmètre abdominal permet d'évaluer l'obésité centrale.

Chez l'hémodialysé une étude monocentrique a retrouvé une prévalence de 40% de syndrome métabolique, cette prévalence étant plus élevée pendant la première année de dialyse qu'ultérieurement possiblement reflet d'une meilleure condition nutritionnelle initiale.

OBJECTIFS : Evaluer la prévalence du syndrome métabolique chez les patients inclus dans REIN Alsace

Comparer ces données à une région REIN « témoin » à moindre prévalence supposée (par exemple la Bretagne).

Analyser la pertinence du périmètre abdominal-de l'IMC-du syndrome métabolique-comme facteur de risque cardiovasculaire dans cette population.

METHODOLOGIE : Recueil des paramètres biologiques et morphométriques nécessaires au diagnostic du syndrome métabolique chez tous les patients prévalent en 2010. Suivi annuel des paramètres recueillis et évaluation de la corrélation aux événements cardiovasculaire de morbi-mortalité. Comparaison du risque prédictif de mortalité associé à l'index de masse corporelle et ses variations, au périmètre abdominal et ses variations, à la présence du syndrome métabolique.

RESULTATS ATTENDUS : Description épidémiologique de la prévalence du syndrome métabolique dans une large population de patient en Epuration Extra-Rénale en France. Evaluation de l'intérêt de la mesure du périmètre abdominal dans cette population. Amélioration des connaissances des facteurs de risque cardio-vasculaire et nutritionnel dans cette population.

MORANNE Olivier : Description du projet thérapeutique et du devenir des personnes âgées avec une MRC à un stade avancé et élaboration d'un score pronostique de mortalité

Contexte :

On observe une tendance à la stabilisation de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée par EER sauf dans le groupe des patients âgés de plus de 75 ans [ERA EDTA 2007, REIN 2008]. Cependant, chez ces patients avec de nombreuses comorbidités, le bénéfice de l'EER en termes de survie et de qualité de vie reste controversé. Récemment, à partir des données du registre REIN, nous avons identifié des déterminants de la mortalité précoce (\leq

6 mois) chez ces patients en EER et construit un score pronostique. Cette étude soulevait l'hypothèse d'un biais de sélection propre au registre qui n'étudie que les patients traités par EER. Enfin très peu de données sont disponibles sur les patients âgés au stade 5 de la MRC non pris en charge en EER. En fournissant des informations sur une cohorte non sélectionnée de patients arrivant au stade terminal de la maladie, cette étude apportera un complément sur les spécificités de la population inclus dans le registre REIN qui ne comprend que les patients traités par EER.

Les objectifs de cette étude sont :

- 1/ de décrire l'évolution des projets thérapeutiques et les déterminants de la non prise en charge en EER des patients âgés de 75 ans ou plus, avec un MDRD ≤ 20 ml/min/1,73 m² ;
- 2/ comparer les caractéristiques de la cohorte à celle de la population REIN
- 3/ d'élaborer un score clinique pronostique de mortalité chez ces patients.

Résultats attendus :

Pour la pratique clinique : meilleure connaissance de l'évolution des projets thérapeutiques chez ces patients et mise à disposition d'un score pronostique de mortalité pour l'aide à la prise en charge de ces patients.

Du point de vue de la santé publique : estimation et description de la population de personnes-âgées au stade 5 non inclus dans le registre REIN.

Méthodologie

Cette étude observationnelle est une enquête prospective multicentrique française incluant les patients de plus de 75 ans avec une MRC et un DFGe simplifié (MDRD) ≤ 20 ml/min/1.73m² et vus au moins une fois par un néphrologue. Les patients sont suivis jusqu'au décès, ou 6 mois après le démarrage de l'EER ou 2 ans après l'inclusion. Les informations postérieures au démarrage de l'EER seront fournies par le registre REIN.

A ce jour 21 centres participent à l'étude et près de 300 patients ont été inclus. l'objectif étant d'inclure 500 patients.

Le recueil de données repose sur un questionnaire rempli à l'inclusion puis tous les 3 mois ou selon le rythme de suivi néphrologique habituelle. Pour la récupération des perdus de vue, seront sollicités le registre REIN pour les patients pris en charge en EER et les mairies de naissance pour les patients décédés. Les patients seront informés de cette étude avec un formulaire d'information spécifique.

Analyse statistique

La première étape comprendra la description globale des caractéristiques des patients de la cohorte, des projets thérapeutiques et l'étude de leurs déterminants.

Une comparaison des caractéristiques de la cohorte avec les patients incidents REIN de la même période et de plus de 75 ans sera réalisée.

La troisième étape consistera à étudier les facteurs associés au décès chez ces patients âgés par des modèles de Cox successifs intégrant des variables dépendantes du temps pour définir un score pronostic.

Ce projet de recherche est très novateur compte tenu du peu de données descriptives disponibles chez ces patients âgés arrivant au stade terminal et la difficulté rencontrée par les néphrologues pour discuter l'indication de l'EER chez ces patients dont l'incidence ne cesse de croître.

VILLARD Emmanuel : Etude de l'adéquation patient – structure de dialyse et des flux de patients entre structures à partir des données REIN

En liant autorisation d'activité et évaluation des besoins de la population, le régime juridique en place depuis septembre 2002 nécessite de connaître l'activité réalisée et les besoins réels. L'enquête transversale SROS/IRCT réalisée en juin 2003 par la CNAMTS a établi un premier état des lieux de l'offre et de la demande de soins de la population dialysée, mais ne peut se pérenniser dans le temps. Elle a montré que près de 15% des patients traités hors centre lourd avait un profil suggérant la nécessité d'une réorientation. De la même manière, 7.5% des patients en centre lourd semblaient pouvoir relever d'une autodialyse ou d'une hémodialyse à domicile.

Le déploiement du registre REIN permet une représentation transversale et longitudinale des structures et des flux de patients, ce qui en fait un outil indispensable pour l'évaluation et la planification en matière d'insuffisance rénale chronique. Concernant l'inadéquation patient-structure, il permet un suivi évolutif, d'appréhender la trajectoire de ces patients, d'évaluer l'impact de cette inadéquation sur leur devenir, et éventuellement d'apporter des explications sur la prise en charge de patients dont l'état ne correspond pas à la structure de dialyse.

Les objectifs principaux de cette étude sont d'une part d'analyser l'adéquation entre l'état patient et la structure de prise en charge à la date arbitraire du 1^{er} janvier 2009 (selon la méthodologie de l'enquête SROS/IRCT), et d'autre part d'évaluer l'impact de cette inadéquation sur la mortalité et les flux de patients entre structures. La typologie des patients utilisée est :

1. pour les patients traités en centre lourd ou UDM :
 - « lourds typiques »,
 - « lourds atypiques » : patients <60 ans sans comorbidité ni handicap,
2. pour les patients traités en autodialyse ou hémodialyse à domicile :
 - « légers typiques »,
 - « légers atypiques » : patients ≥60 ans avec au moins une comorbidité ou un handicap.

Les objectifs secondaires sont :

1. Décrire la population prévalente en France en 2009 selon la structure de dialyse,
2. Réaliser une analyse descriptive et analytique des disparités régionales des profils de patients, de l'offre de soins, de l'adéquation patient/structure et des modes de prise en charge en dialyse,
3. Analyser l'évolution de ces éléments entre 2003 et 2009,
4. Affiner les critères d'adéquation patient/structure compte-tenu des items disponibles dans le registre REIN,
5. Rechercher, dans cette population, des variables associées à un changement d'état, c'est-à-dire à une modification de structure.

Ces analyses seront réalisées au niveau national et régional afin de mettre en perspective les résultats avec l'organisation de l'offre de soins régionale. Elles permettront de prendre en compte l'impact du développement des UDM sur l'offre de soins de dialyse.

Ce projet sera réalisé par Florence Sens, Interne DES de Néphrologie aux Hospices Civiles de Lyon dans le cadre d'un Master 2 «Evaluation en Santé et Recherche Clinique » de novembre 2010 à octobre 2011

AOR 2009

| Chercheur | Sujet de recherche | Subvention allouée |
|---|----------------------|--------------------|
| Modélisation de l'espérance de vie des patients insuffisants rénaux terminaux par rapport à la population générale : intérêt de l'utilisation de modèles additif et multiplicatif | ECOCHARD René | 20 000,00 € |

ECOCHARD René : Modélisation de l'espérance de vie des patients insuffisants rénaux terminaux par rapport à la population générale : intérêt de l'utilisation de modèles additif et multiplicatif

Objectifs :

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), définie par la nécessité d'un traitement de suppléance de la fonction rénale, est un problème majeur de santé publique par les moyens qu'il réclame. Les patients atteints d'IRCT présentent une importante mortalité due à quatre types de facteurs de risque :

1. ceux directement liés à l'état IRCT et à son traitement (dialyse, transplantation rénale),
2. ceux liés à la pathologie à l'origine de l'IRCT,
3. ceux découlant des comorbidités,
4. ceux liés à l'impact de l'IRCT et de son traitement sur les risques de décès découlant des comorbidités,

Une étude préliminaire a montré que l'utilisation combinée de modèles statistiques additifs (type Aalen) et multiplicatifs (type Cox) améliore l'analyse de la mortalité de patients atteints d'IRCT.

Les objectifs de ce projet sont donc de :

1. modéliser ces différents facteurs de risque de décès et leurs interactions en utilisant des modèles souples, additifs et multiplicatifs, et d'évaluer les modalités de leur utilisation dans la population IRCT grâce aux données des registres français REIN et CRISTAL,
2. évaluer l'espérance de vie brute et relative (par rapport à la population générale) des patients IRCT incidents selon leurs caractéristiques.

Résultats attendus :

En utilisant des approches statistiques récentes, les registres REIN et CRISTAL offrent l'opportunité d'une étude sur la mortalité des patients atteints d'IRCT. Les résultats seront originaux et précieux sur le plan scientifique et utiles en pratique clinique. Ce travail permettra de déterminer les conditions optimales d'application des modèles prédictifs de mortalité dans cette population (modèles additifs vs modèles multiplicatifs). Il permettra aussi d'évaluer le risque de mortalité spécifiquement lié à l'état de dialysé ou de greffé en fonction des autres facteurs connus ainsi que l'espérance de vie spécifique à chaque catégorie de patients.

Méthodologie :

Afin d'identifier l'impact des facteurs de risque de décès, une analyse statistique orientée sur l'étude de la survie sera réalisée dans un premier temps à l'aide de modèles à la fois additifs et multiplicatifs avec ajustement sur la mortalité attendue dans la population générale de

même âge et même sexe. Une analyse systématique de divers sous-groupes de patients permettra d'identifier les méthodes adéquates à la modélisation des quatre risques de décès cités ci-dessus et de leurs interactions.

Sur le plan clinique et épidémiologique, cette modélisation permettra, dans un second temps, d'estimer le risque de mortalité lié à chacun des quatre types de facteurs de risque de décès afin d'identifier des sous-groupes de patients aux risques particuliers et d'estimer l'espérance de vie de chaque sous-groupe en début du traitement de l'IRCT.

AOR 2008

| Chercheur | Sujet de recherche | Subvention allouée |
|---|---------------------------|--------------------|
| <u>Mesure de la qualité de vie des patients dialysés et comparaison médico-technique entre modalités de prise en charge</u> | DAURES Jean-Pierre | 19 760,00 € |
| <u>Modélisation des déterminants de la survie des patients dialysés en fonction des causes de décès et des statistiques sanitaires de mortalité</u> | ELIE Caroline | 20 000,00 € |
| <u>Etude pharmacoépidémiologique de l'hyperparathyroïdie secondaire en Lorraine (EPHEYL)</u> | FRIMAT Luc | 20 000,00 € |
| <u>Prise en charge des patients infectés par le VIH bénéficiant d'un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique</u> | TOURRET Jérôme | 19 635,00 € |

DAURES Jean-Pierre : Mesure de la qualité de vie des patients dialysés et comparaison médico-technique entre modalités de prise en charge

ELIE Caroline : Modélisation des déterminants de la survie des patients dialysés en fonction des causes de décès et des statistiques sanitaires de mortalité

FRIMAT Luc : Etude pharmacoépidémiologique de l'hyperparathyroïdie secondaire en Lorraine (EPHEYL)

TOURRET Jérôme : Prise en charge des patients infectés par le VIH bénéficiant d'un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique