

# Maladie rénale chronique et pratiques néphrologiques en France : leçons de la cohorte CKD-REIN, 2013-2023

## *Chronic kidney disease and nephrological practices in France: lessons from the CKD-REIN cohort, 2013-2023*

Natalia Alencar de Pinho<sup>1</sup>, Marie Metzger<sup>1</sup>, Aghilès Hamroun<sup>2</sup>, Solène Laville<sup>3</sup>, Mathilde Prezelin-Reydit<sup>4</sup>, Christian Combe<sup>5,6</sup>, Denis Fouque<sup>7,8</sup>, Maurice Laville<sup>8</sup>, Ziad Massy<sup>1,9</sup>, Yves-Édouard Herpe<sup>10</sup>, Aurélie Untas<sup>11</sup>, Christian Jacquelinet<sup>1,12</sup>, Sophie Liabeuf<sup>3</sup>, Luc Frimat<sup>13</sup>, Bénédicte Stengel<sup>1</sup> et le groupe d'étude *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network* (CKD-REIN)

<sup>1</sup> Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Université Paris-Saclay, Inserm U1018, Équipe Épidémiologie clinique, Villejuif, France

<sup>2</sup> Santé publique, épidémiologie, néphrologie, Inserm UMR1167 RIDAGE, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, CHU Lille, France

<sup>3</sup> CHU Amiens-Picardie, unité de pharmaco-épidémiologie, département de pharmacologie clinique, Amiens, France

<sup>4</sup> Maison du REIN AURAD Aquitaine, Gradignan, France

<sup>5</sup> CHU de Bordeaux, service de néphrologie, transplantation, dialyse, apherèse, Bordeaux, France

<sup>6</sup> Inserm U1026, Université de Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

<sup>7</sup> CHU Lyon Sud, service de néphrologie, Pierre-Bénite, France

<sup>8</sup> Université de Lyon, CarMeN Inserm 1060, Lyon, France

<sup>9</sup> CHU Ambroise Paré, AP-HP, service de néphrologie, Boulogne-Billancourt, France

### ▼ Résumé

Lancée en 2013 grâce au Programme « Cohortes – Investissements d’Avenir », l’étude CKD-REIN (*Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network*) est une cohorte prospective qui a inclus et suivi pendant cinq ans plus de 3 000 patients avec une maladie rénale chronique (MRC) modérée ou avancée, dans 40 consultations de néphrologie, représentatives nationalement. Un grand nombre de données ont été collectées sur la MRC et ses traitements, les caractéristiques sociales et la santé perçue des patients, les pratiques et l’organisation des services de néphrologie. Une bibliothèque de 170 000 échantillons de sang et d’urine a été constituée et stockée dans une biobanque centrale. Coordonnée avec l’étude *Chronic Kidney Disease outcomes and practice pattern study* (CKDopps) et collaborant avec l’*International Network of CKD cohorts* (INET-CKD), CKD-REIN contribue à l’avancée des connaissances et au positionnement de la France dans le domaine de l’épidémiologie de la MRC et des pratiques dans le monde. Cette revue fait le point des faits marquants de la cohorte, et de leur implication potentielle pour la clinique et le système de santé, regroupés par thème : (1) la complexité des patients avec une MRC ; (2) l’adhésion aux recommandations cliniques ; (3) les pratiques thérapeutiques et le risque médicamenteux ; (4) l’insuffisance rénale aiguë dans la MRC ; (5) l’évolution des complications métaboliques ; (6) la prédiction de la défaillance rénale ; (7) les différences hommes-femmes ; (8) le point de vue des patients sur la MRC ; (9) la transition vers la défaillance rénale et le traitement de suppléance ; (10) le traitement conservateur.

• Mots clés : insuffisance rénale aiguë, maladie cardiovasculaire, maladie rénale chronique, diabète, épidémiologie, hypertension, pharmaco-épidémiologie, traitement de suppléance rénale

### ▼ Abstract

*Launched in 2013 supported by the Program “Cohorts – Investments for the Future”, the CKD-REIN (Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network) study is a prospective cohort that included and followed for 5 years more than 3000 patients with moderate or advanced chronic kidney disease (CKD), from 40 nationally representative nephrology clinics. A large*

Pour citer cet article : Alencar de Pinho N, Metzger M, Hamroun A, Laville S, Prezelin-Reydit M, Combe C, Fouque D, Laville M, Massy Z, Herpe Y-É, Untas A, Jacquelinet C, Liabeuf S, Frimat L, Stengel B et le groupe d'étude *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network* (CKD-REIN). Maladie rénale chronique et pratiques néphrologiques en France : leçons de la cohorte CKD-REIN, 2013-2023. *Nephrol Ther* 2023 ; 19 : 233-250. doi : 10.1684/ndt.2023.35

<sup>10</sup> Biobanque de Picardie, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France

<sup>11</sup> Université Paris Cité, Laboratoire de psychopathologie et processus de santé, Boulogne-Billancourt, France

<sup>12</sup> Agence de la biomédecine, Saint-Denis-La-Plaine, France

<sup>13</sup> CHRU de Nancy, service de néphrologie, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>14</sup> Université de Lorraine, APEMAC, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Correspondance : B. Stengel  
benedicte.stengel@inserm.fr

*amount of data was collected on CKD and its treatments, patient social characteristics and reported outcomes, and nephrology practices and services. A total of 170,000 blood and urine samples were collected and stored in a central biobank. Coordinated with the CKD outcomes and practice pattern study (CKDopps) and collaborating with the international Network of CKD cohorts (iNETCKD), CKD-REIN contributes to the understanding of CKD and the positioning of France with respect to CKD epidemiology and care in the world. This review highlights major findings from the cohort, and their potential implications for clinical practices and the health system, grouped into the following themes: (1) the complexity of patients with CKD; (2) adherence to clinical guidelines; (3) treatment practices and drug risk; (4) acute on chronic kidney disease; (5) CKD metabolic complications; (6) prediction of kidney failure; (7) sex differences in CKD; (8) patient perspective on CKD; (9) transition to kidney failure and replacement therapy; (10) conservative care.*

• *Key words* : acute kidney injury, cardiovascular disease, chronic kidney disease, diabetes, epidemiology, hypertension, pharmaco epidemiology, renal replacement therapy

En 2022, les 20 ans du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) ont été l'occasion de faire le point sur l'apport majeur de ce registre national pour la planification, l'évaluation et la recherche sur les traitements de la défaillance rénale en France [1]. En 2023, dix ans après son lancement, la cohorte nationale *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network* (CKD-REIN) présente un premier bilan des connaissances acquises sur la maladie rénale chronique (MRC) et les pratiques néphrologiques dans notre pays.

Lauréate du Programme « Cohortes – Investissements d'Avenir » (PIA-Cohortes), l'étude CKD-REIN a pour but d'étudier la MRC dans toutes ses dimensions, un champ peu exploré de la recherche en santé publique, en dépit de son impact majeur sur la santé des individus et le système de santé [2, 3]. Fondée sur un échantillon représentatif national de consultations de néphrologie, la cohorte a pour objectif général, dans la MRC modérée ou avancée :

- d'étudier les déterminants et les biomarqueurs de progression et de complications de la maladie ;
- d'identifier les meilleures pratiques pour ralentir la progression, réduire les complications et les hospitalisations, améliorer la qualité de vie, la transition vers la défaillance rénale et le traitement de suppléance, et la survie ;
- de comprendre ce qui est important dans la MRC du point de vue du patient.

La participation de CKD-REIN à l'étude internationale *Chronic Kidney Disease outcomes and practice pattern study* (CKDopps) [4], à l'*international NETWORK of CKD cohorts* (iNET-CKD) [5] et au *CKD Prognosis Consortium* permet de positionner la France du point de vue de la MRC et des pratiques dans le monde.

Après une vue d'ensemble des méthodes, cette revue pointe les faits marquants de la cohorte et leur implication potentielle pour la clinique et l'organisation du système de santé. Ces faits sont groupés selon les dix thèmes suivants : (1) la complexité des patients avec une MRC ; (2) l'adhésion aux recommandations cliniques ; (3) la prise en charge thérapeutique et le risque médicamenteux ; (4) l'insuffisance rénale aiguë dans la MRC ; (5) l'évolution des complications métaboliques de la MRC ; (6) la prédiction de la défaillance rénale ; (7) les différences hommes-femmes ; (8) le point de vue des patients sur la MRC ; (9) la transition vers la défaillance rénale et le traitement de suppléance ; (10) le traitement conservateur.

## Vue d'ensemble de la cohorte

L'étude CKD-REIN est une cohorte prospective clinique menée dans 40 consultations de néphrologie, représentatives sur le plan géographique et du statut juridique des établissements (publics, privés à but lucratif ou non lucratif). Au total, 3 033 patients (65 % d'hommes), âgés de 19 à 94 ans (médiane, 68 ans), avec une MRC de tout type étiologique et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ni dialysés,

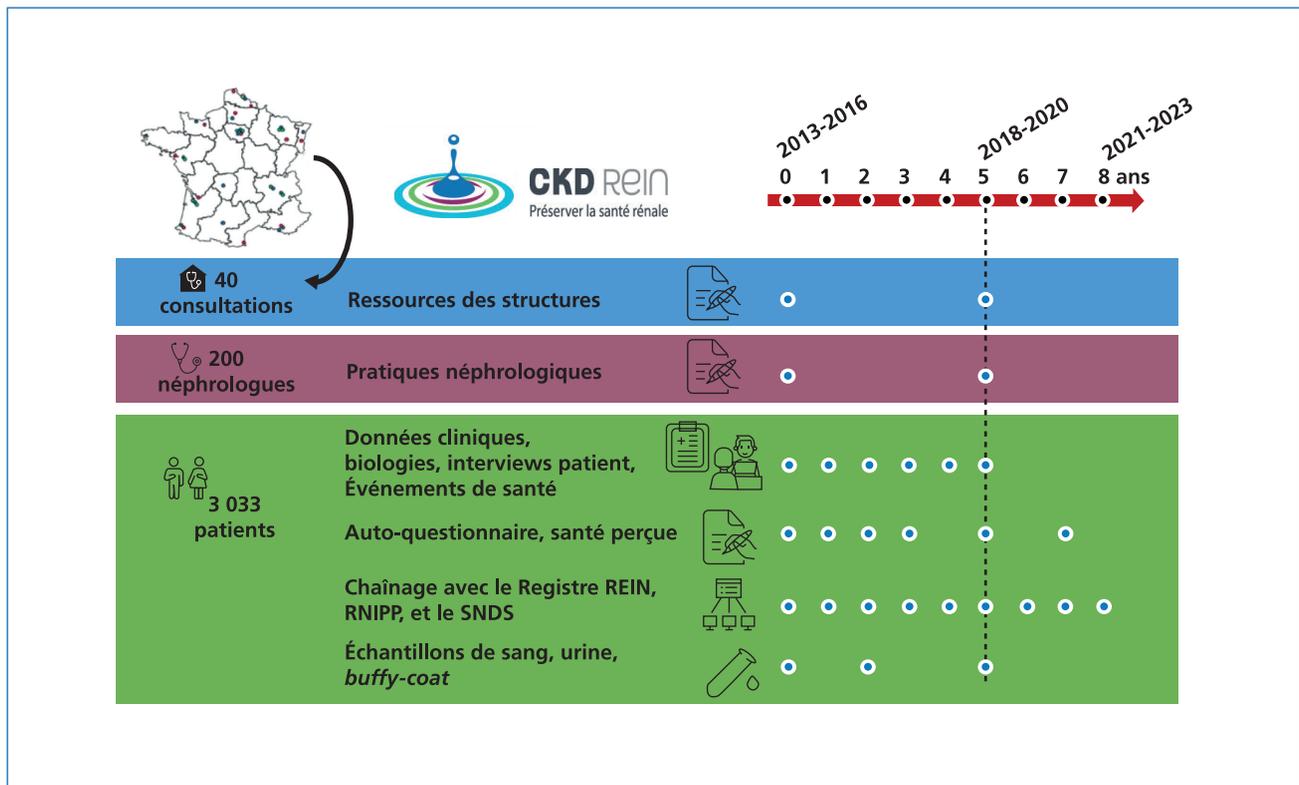
ni transplantés, ont été inclus lors d’une consultation de néphrologie de routine. Le protocole détaillé de l’étude, approuvé par l’ensemble des instances réglementaires, a été publié et enregistré dans ClinicalTrials.gov (NCT03381950) [2]. CKD-REIN est coordonnée avec l’étude CKDopps, menée en Allemagne, au Brésil, au Japon, et aux États-Unis, incluant au total avec la France, près de 10 000 patients avec une MRC stade 3-5 [4]. L’étude est financée par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2010, le PIA-Cohortes, et un partenariat public-multiprivé.

Pendant cinq ans, un large éventail de données socio-économiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et sur la santé perçue par les patients ont été collectées annuellement dans les dossiers médicaux par des attachés de recherche clinique ou auprès des patients ; des informations sur les pratiques cliniques et les structures ont été recueillies auprès des néphrologues (figure 1) [6]. Les causes de décès, les épisodes d’insuffisance rénale aiguë, les événements cardiovasculaires, et les effets indésirables

des médicaments survenus au cours du suivi jusqu’au 31 décembre 2020 ont fait, respectivement, l’objet d’une expertise néphrologique, cardiologique ou pharmacologique. Par ailleurs, le chaînage de la cohorte CKD-REIN au registre REIN, au Système national des données de santé (SNDS) et au Répertoire national d’identification des personnes physiques (RNIPP) permet de vérifier l’exhaustivité des traitements de suppléance, des hospitalisations et des décès, survenus avant le 31 décembre 2020 et de suivre ces événements au-delà.

Des échantillons de sang et d’urine ont été collectés sur site, et aliquotés le jour même, dans 14 centres de ressources biologiques, répartis sur l’ensemble du territoire, par des techniciens formés selon un protocole standard par l’Établissement français du sang et la Biobanque de Picardie. Près de 170 000 aliquotes sont stockés à -80 °C ou à -196 °C à la Biobanque de Picardie au CHU d’Amiens. L’ADN a été extrait et une étude d’association pangénomique (GWAS) a été réalisée par le Centre national de recherche en génomique humaine.

Copyright © 2023 John Libbey Eurotext. Téléchargé par UNIVERSITE DE BORDEAUX le 17/10/2023.



**Figure 1** • Schéma du recueil de données dans l’étude *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network* (CKD-REIN). Chaque point correspond à une période de recueil de données qui démarre au temps zéro (inclusion, entre 2013 et 2016), et prend fin à 8 ans (entre 2021 et 2023). Le trait vertical pointillé marque la fin du suivi à 5 ans par les attachés de recherche clinique (entre 2018 et 2020).

REIN : Réseau épidémiologie et information en néphrologie ; RNIPP : Répertoire national d’identification des personnes physiques (statut vital) ; SNDS : Système national de données de santé.

## Faits marquants

### Complexité des patients avec une maladie rénale chronique

Les patients de néphrologie ont été identifiés comme « les plus complexes » à prendre en charge comparés à ceux d'autres spécialités, en raison de l'accumulation de divers indicateurs incluant le nombre élevé de comorbidités et de médicaments prescrits, le taux élevé de mortalité, le nombre très important de jours d'hospitalisations, de visites aux urgences, de types de médecins et de médecins au total vus par le patient, et le risque élevé de problème de santé mentale [7].

La cohorte CKD-REIN permet de quantifier cette complexité : l'index de Charlson, qui mesure le nombre de comorbidités, est supérieur ou égal à 5 chez trois patients sur quatre, et à 8 chez un tiers, notamment en raison de la prévalence élevée de l'hypertension artérielle (91 %), des comorbidités cardiovasculaires (53 %), du diabète (43 %), et de l'obésité (35 %) ; le nombre médian de médicaments prescrits par jour est de 8 [écart interquartile, 5-10] ; et 20 % des patients ont une prescription de médicaments psychotropes. Outre le néphrologue et le médecin généraliste, près de 70 % des patients rapportent être suivis par un cardiologue, et 60 % de ceux avec un diabète, par un diabétologue [3]. Au cours des cinq premières années de suivi actif de la cohorte, 60 % des patients, soit 47 pour 100 personne-années (PA), ont été hospitalisés au moins une fois avec nuitée(s), et 46 % ont eu au moins une visite aux urgences ou une hospitalisation de jour. Après 6,8 ans [6,3-7-3] de suivi médian, 32 % étaient décédés avant ou après traitement de suppléance, soit 6,2 pour 100 PA. La complexité des patients est encore plus frappante quand la MRC est associée au diabète, du fait de la diversité des combinaisons (N = 110) de traitement prescrit, de la difficulté du contrôle du diabète avec 24 % des patients au-dessus du seuil d'HbA1c de 8 %, et de la fréquence élevée (45 %) des hypoglycémies [8, 9].

Cette complexité se mesure également au nombre de comorbidités cardiovasculaires dans la MRC, associant souvent atteintes athéromateuses des artères coronaires, cérébrales ou périphériques, et non athéromateuses, insuffisance cardiaque et troubles du rythme, dès le stade modéré de la MRC [10]. Enfin, les troubles neurocognitifs associés à l'âge et au déclin de la fonction rénale, ajoutent une difficulté supplémentaire à la prise en charge de ces patients [11].

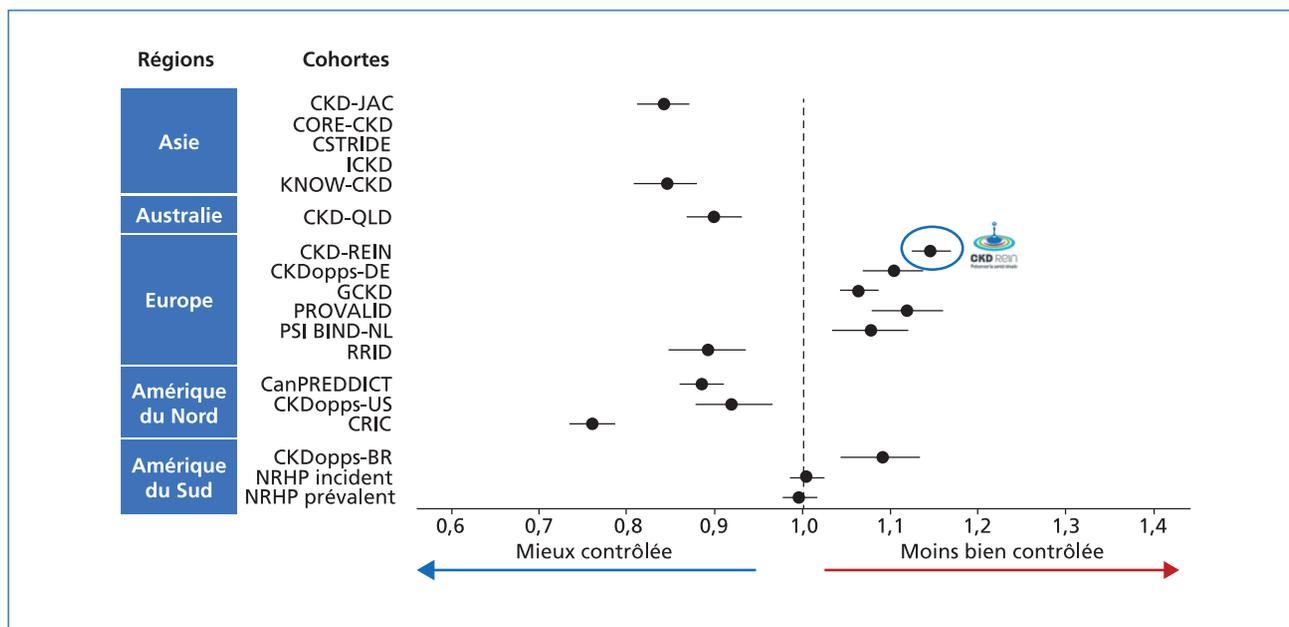
En dépit de cette complexité, mesurée objectivement sur un échantillon représentatif des consultations de néphrologie en France, le nombre de visites chez le néphrologue reste très en deçà des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sur la prise en charge de la MRC [12]. Ce constat incite à s'interroger sur le modèle de soins le plus approprié pour une prise en charge coordonnée entre le médecin généraliste et les différents professionnels impliqués dans le suivi de ces patients [13].

### Adhésion aux recommandations cliniques

Depuis 2003, l'organisation internationale KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) publie des recommandations dans le domaine des maladies rénales, notamment sur l'évaluation et la prise en charge de la MRC [14]. Le niveau de preuve des mesures recommandées de néphroprotection est variable, les plus probantes concernant le contrôle de la pression artérielle et le blocage du système rénine-angiotensine, mais plus de la moitié d'entre elles sont à bas niveau de preuve ou fondées sur l'avis d'experts.

L'importance du contrôle de la pression artérielle dans la prévention des complications cardiovasculaires associées à la MRC n'est plus à démontrer [15-17]. Les recommandations KDIGO les plus récentes sur la prise en charge de l'hypertension dans la MRC [18] ont revu à la baisse la cible de pression artérielle, jusque-là fixée à 130/80 ou 140/90 mm Hg, selon la présence ou non d'une albuminurie  $\geq 30$  mg/24 h, et depuis à 120 mm Hg pour la systolique avec une mesure standardisée. L'étude d'iNET-CKD, incluant 17 cohortes et plus de 30 000 patients avec une MRC dans le monde, fait état d'un contrôle de la pression artérielle globalement médiocre, mais très variable d'un pays à l'autre, meilleur aux États-Unis, où 46 % des patients de l'étude CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) atteignent la cible de 130/80 mm Hg, alors qu'en France, seuls 16 % des patients de CKD-REIN ont moins de 130/80 mm Hg, et 39 % moins de 140/90 mm Hg [19]. D'une façon générale, le contrôle de la pression artérielle est plus bas qu'attendu dans les cohortes européennes indépendamment des caractéristiques des patients (*figure 2*). Cette étude montre également une grande variabilité dans le nombre et les classes d'antihypertenseurs prescrits, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (iSRA), traitement de première intention dans la MRC, étant les plus prescrits, chez 54 % à 91 % des participants à ces études.

L'étude internationale CKDopps a analysé en détail les variations de pratiques en matière de blocage du système rénine-angiotensine, entre l'Allemagne, la France, le Brésil et les États-Unis, où les iSRA sont respectivement



**Figure 2** • Ratios de prévalence ajustés de pression artérielle non contrôlée à  $\geq 130/80$  mm Hg dans des cohortes de patients avec une maladie rénale chronique (réseau iNET-CKD). Des valeurs supérieures à 1 indiquent une fréquence de pression artérielle non contrôlée plus élevée qu'attendue, après ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète et le débit de filtration glomérulaire estimé. Adaptée de Alencar de Pinho *et al.* [19].

CanPREDDICT : *Canadian Study of Prediction of Death, Dialysis and Interim Cardiovascular Events* ; CKDopps BR : *Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Brazil* ; CKDopps DE : *Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study Germany* ; CKDopps US : *Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study United States* ; CKD-JAC : *Chronic Kidney Disease Japan Cohort study* ; CKD-QLD : *Chronic Kidney Disease in Queensland* ; CKD-REIN : *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network study* ; CORE-CKD : *Cardiovascular Events or Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Multicenter study* ; CRIC : *Chronic Renal Insufficiency Cohort* ; CSTRIDE : *Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease* ; GCKD : *German Chronic Kidney Disease study* ; ICKD : *Indian Chronic Kidney Disease study* ; KNOW-CKD : *Korean Cohort Study for Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease* ; NRHP\_URU : *National Renal Healthcare Program – Uruguay* ; PROVALID : *Prospective Multinational Cohort Study in Patients With Type 2 Diabetes Treated in Primary Care* ; PSI BIND-NL : *String of Pearls Initiative Biobank of Nephrological Diseases – Netherlands* ; RRID : *Renal Risk in Derby*.

prescrits chez 80 %, 77 %, 66 % et 52 % des patients [20]. Les différences de prescription entre pays étaient plus visibles aux stades 4-5 de la MRC, et les iSRA sous-utilisés, y compris chez les patients avec une albuminurie sévère, un diabète ou une insuffisance cardiaque, pour lesquels cette classe thérapeutique est recommandée.

L'étude CKDopps a également mis en lumière un écart important entre les autres mesures de néphroprotection recommandées par les KDIGO 2012 et les pratiques néphrologiques [21]. En particulier, l'albuminurie (ou la protéinurie) n'est mesurée en routine que chez 36 à 43 % des patients de néphrologie en Allemagne, au Brésil et aux États-Unis, 13 à 34 % ne bénéficiant que d'une surveillance par bandelette urinaire, et 30 à 50 % d'aucune surveillance (pourcentages non estimés en France où cette mesure était réalisée *per protocole*). L'étude montre aussi des marges d'amélioration significative en matière de consultation diététique : seuls 27 à 39 % des patients avec une MRC stades 4 à 5 déclarent en bénéficier.

La prescription d'hypolipémiants est un des piliers de la protection cardiovasculaire dans la MRC. À l'entrée dans la cohorte CKD-REIN, 74 % des patients sont classés à très haut risque cardiovasculaire (défini par une MRC stade 3 avec un diabète ou une maladie cardiovasculaire athéromateuse, ou une MRC stade 4), et 25 % à haut risque (MRC stade 3, sans diabète ou maladie cardiovasculaire), mais seuls deux tiers d'entre eux bénéficient d'un traitement par statine et/ou ézétimibe. Parmi les patients non traités, près de 90 % avaient des valeurs de LDL-cholestérol excédant les seuils préconisés pour leur niveau de risque cardiovasculaire [22].

Contrairement aux mesures discutées ci-dessus, il n'y a pas de recommandation établie concernant les apports hydriques dans la MRC. Selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments, la consommation d'eau recommandée pour les sujets sains est de 2,5 L par jour pour les hommes et de 2 L par jour pour les femmes [23]. Des études observationnelles ont montré un déclin plus lent de la fonction rénale avec une consommation d'eau plus

élevée, mais cette association n'est pas confirmée par un essai randomisé [24, 25]. Un résultat original de l'étude CKD-REIN montre qu'il existe une relation en « U » entre les apports hydriques et le risque de progression vers la défaillance rénale, avec un apport optimal situé entre 1 et 2 L par jour, et un risque de progression significativement plus élevé pour les apports les plus élevés ( $\geq 2$  L par jour) comme pour les plus faibles ( $< 1$  L par jour) [26].

Le décalage observé entre les recommandations et les pratiques cliniques, avec d'importantes variations internationales, soulève des questions sur les stratégies de traitement, l'inertie thérapeutique, et les freins à la diffusion de ces recommandations auxquelles CKD-REIN pourra contribuer à répondre.

### Pratiques thérapeutiques et risques liés aux médicaments dans la maladie rénale chronique

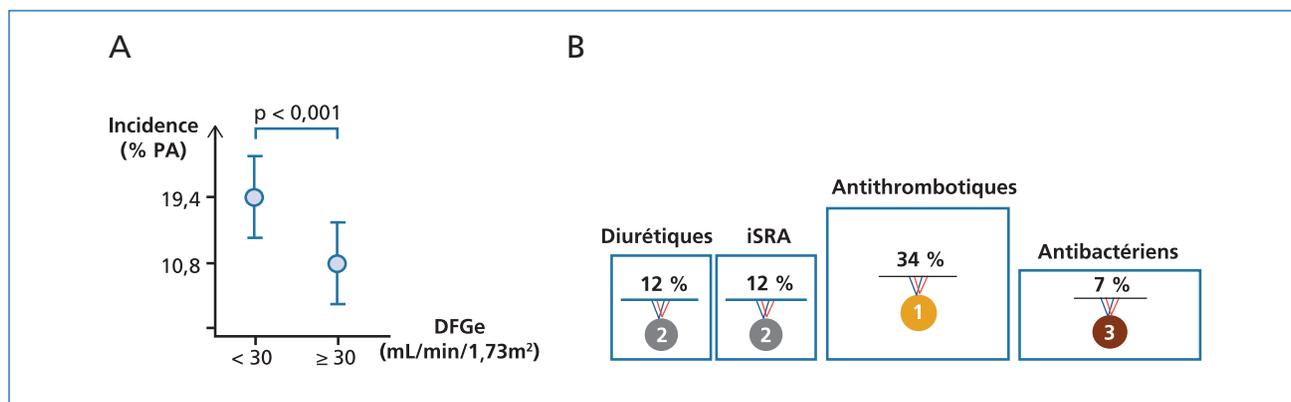
Le nombre important de médicaments prescrits dans la MRC et le risque iatrogène lié au déclin de la fonction rénale et aux troubles métaboliques, qui modifient la clairance et les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments, ont incité à développer un axe important de recherche en pharmaco-épidémiologie dans CKD-REIN, fondé sur la mise en place d'un recueil précis des prescriptions et l'expertise pharmacologique des effets indésirables médicamenteux.

Le nombre moyen de médicaments prescrits à l'inclusion est de  $7 \pm 4$  au stade 3 et  $9 \pm 4$  au stade 4-5 ; la polypharmacie, définie par la prise de six médicaments ou plus, concerne 72 % des patients. Les plus prescrits sont les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antiagrégants

plaquettaires, les antidiabétiques et les hypo-uricémiants [3]. Si les restrictions de prescription de certains médicaments dans la MRC sont parfois dues à l'absence de données dans cette population, l'étude pointe un certain nombre de prescriptions inadaptées [27]. C'est le cas par exemple de l'allopurinol, prescrit chez 51 % des patients à une dose trop élevée pour le niveau de DFGe. La colchicine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, contre-indiqués chez les patients avec un DFGe inférieur à  $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , sont prescrits, respectivement, chez 0,9 % et 0,3 % d'entre eux.

En dépit d'une très bonne tolérance des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sur le court terme, des études en population générale suggèrent des prescriptions inadaptées dans de nombreuses circonstances et un risque rénal potentiel associé à la prise prolongée d'IPP [28]. L'étude CKD-REIN montre qu'un tiers des patients avec une MRC est traité par un IPP, en majorité de façon prolongée (plus de six mois). Chez les nouveaux utilisateurs, la prise d'IPP est indépendamment associée à un excès de risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA), avec un *hazard ratio* (HR) ajusté de 2,89 (intervalle de confiance à 95 %, 1,91-4,38) et de défaillance rénale avec traitement de suppléance, avec un HR ajusté de 1,74 (1,26-2,40).

Un apport original de CKD-REIN, souligné dans l'éditorial de Perazella *et al.* [29], porte sur l'expertise unique des effets indésirables médicamenteux (EIM) dans la population à haut risque des patients avec une MRC. Au cours des deux premières années de suivi de la cohorte, 751 EIM ont été rapportés chez 536 patients, dont 150 EIM évalués comme graves survenus chez 125 participants, soit des taux d'incidence respectifs de 14,4 (12,6-16,5) et 2,7 (1,7-4,3) pour 100 PA [30]. Les deux EIM graves



**Figure 3** • Effets indésirables médicamenteux dans la maladie rénale chronique. (A) Incidence des effets indésirables toute gravité confondue selon le DFGe à l'inclusion ; (B) classes pharmacologiques les plus souvent responsables d'effets indésirables graves. Un effet indésirable médicamenteux est considéré comme grave lorsqu'il est lié à un décès ou une situation qui engage le pronostic vital, lorsqu'il provoque ou prolonge une hospitalisation, lorsqu'il engendre une invalidité ou des dommages permanents, ou lorsqu'il s'agit d'un autre événement médical important. Adaptée de Laville *et al.* [27, 30].

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation CKD-EPI 2009 ; PA : personne-années ; iSRA : inhibiteur du système rénine-angiotensine.

les plus fréquents sont les IRA (n = 52) et les accidents hémorragiques (n = 46). Les médicaments les plus souvent imputés dans les EIM graves sont les antithrombotiques (n = 51), les diurétiques (n = 18) et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (n = 18) (figure 3). Les facteurs indépendamment associés au risque d'EIM grave sont un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, un nombre de médicaments prescrits supérieur à 10 et une mauvaise observance thérapeutique.

Ces travaux ont conduit à évaluer plus particulièrement le risque hémorragique associé aux antithrombotiques dans cette population [31]. Un quart des patients traités par anticoagulant oral reçoit également un antiagrégant plaquettaire. Le risque de saignement des patients recevant uniquement un anticoagulant oral est près de 2,5 fois plus élevé que celui des patients non traités, et quatre fois plus en cas de combinaison d'un anticoagulant oral et d'un antiagrégant plaquettaire. La localisation gastro-intestinale est la plus fréquente (35 %). La prise d'anticoagulant oral (mais pas celle d'antiagrégant) est également associée à un excès de risque d'IRA, mais pas de défaillance rénale. À noter que les anticoagulants oraux directs sont encore peu utilisés par rapport aux antivitamines-K chez les patients avec une MRC, non dialysés, non transplantés. Ces résultats sont similaires dans les pays participant à l'étude CKDopps, même si les prescriptions d'anticoagulants oraux directs semblent gagner du terrain dans les dernières années de suivi [32].

Le volet pharmaco-épidémiologique de la cohorte CKD-REIN apporte une contribution majeure à la compréhension des pratiques de prescriptions et des risques associés aux médicaments dans une population souvent exclue des essais cliniques et à risque élevé d'iatrogénie médicamenteuse.

### **Insuffisance rénale aiguë dans la maladie rénale chronique**

Grâce à la publication de définitions standardisées, dont celle des KDIGO 2012 [33, 34], la recherche clinique et épidémiologique sur l'IRA s'est largement développée, alertant sur la fréquence élevée et le pronostic médiocre de cet événement souvent mal rapporté dans les résumés de sortie d'hospitalisation. Sa fréquence, les circonstances de survenue et son pronostic lorsqu'elle survient chez un patient avec une MRC restent cependant très mal connus [35].

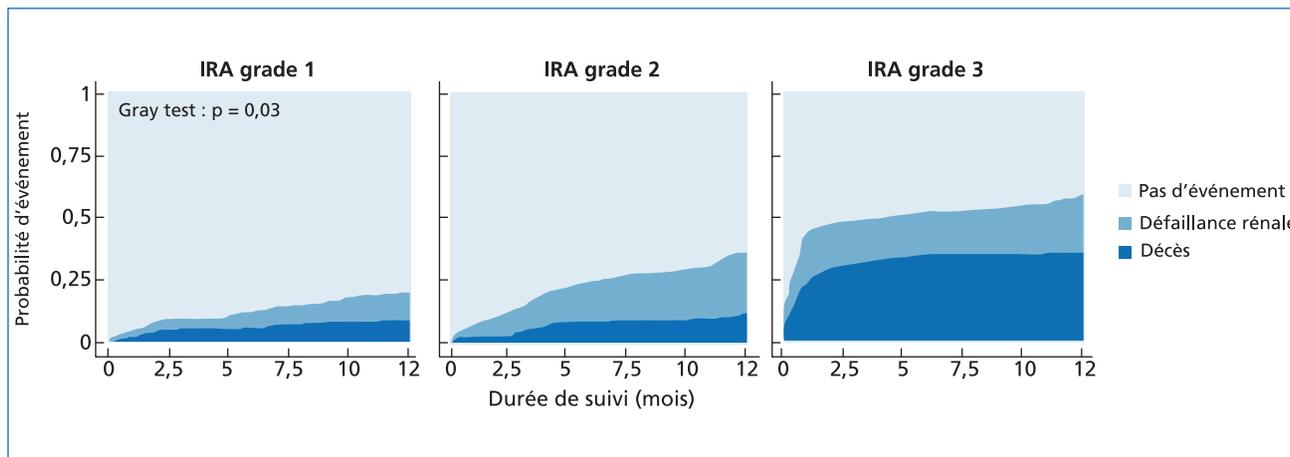
Dans CKD-REIN, le recueil de l'ensemble des mesures de créatinine réalisées en routine ou *per* protocole, associé à la recherche systématique par des personnels formés de toute mention d'augmentation de la créatininémie dans

les dossiers médicaux ou les comptes rendus de sortie d'hospitalisation – qu'elle soit étiquetée « IRA » ou non, présente à l'admission ou survenue en cours d'hospitalisation – a permis à un comité d'experts néphrologues de valider, classer et décrire les événements d'IRA signalés, offrant une opportunité unique d'explorer les déterminants et le pronostic de l'IRA dans la MRC [36]. Au cours des trois premières années de suivi de la cohorte, plus de 500 événements potentiels d'IRA ont été signalés, dont 84 % ont été validés et classés en trois stades de sévérité selon les critères KDIGO 2012 [33].

À l'entrée dans la cohorte, 22 % des patients ont un antécédent d'IRA. Au cours du suivi, l'incidence des événements d'IRA varie de 5,8 à 10,1 pour 100 PA entre les patients sans et avec un antécédent. Au total, 74 % des épisodes sont classés de grade 1 (créatinine sérique 1,5-1,9 fois celle de base ou augmentée de  $\geq 0,3$  mg/dL [26,5  $\mu$ mol/L]), 11 % de grade 2, (créatinine 2,0-2,9 fois celle de base) et 15 % de grade 3 (créatinine supérieure à trois fois celle de base ou augmentée de  $\geq 4$  mg/dL [353,6  $\mu$ mol/L]), dont trois sur quatre nécessitant une dialyse. Environ la moitié de ces événements survient en cours d'hospitalisation hors d'un service de néphrologie, l'autre en population, la moitié de ces derniers (presque tous de grade 1) ne nécessitant pas d'hospitalisation. L'étude confirme l'ampleur de la sous-déclaration de ces épisodes d'IRA, non signalés plus d'une fois sur trois dans les comptes rendus d'hospitalisation.

Au-delà des facteurs de risque connus d'augmentation du risque d'IRA, tels que le sexe masculin, un antécédent d'IRA, de diabète, d'insuffisance cardiaque, d'artériopathie périphérique ou de cirrhose, et un niveau plus bas de DFG, la cohorte a permis d'identifier de nouveaux facteurs potentiels. Ceux-ci incluent notamment le petit poids de naissance, l'anémie et l'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons, ces derniers potentiellement modifiables. CKD-REIN souligne en outre le pronostic défavorable de l'IRA dans cette population de patients souvent âgés, dont seuls deux sur trois récupèrent leur niveau de fonction rénale antérieure, dans un délai médian de trois mois après l'épisode. Cet événement est par ailleurs associé à un pronostic sévère, avec plus d'un patient sur quatre en dialyse ou décédé dans l'année suivant l'épisode (figure 4).

La cohorte CKD-REIN met en lumière le risque élevé d'IRA dans la MRC, qui, en dépit d'un pronostic particulièrement sévère, est souvent négligée dans les comptes rendus d'hospitalisation, limitant la sensibilisation des patients et des médecins à ce risque et le potentiel de prévention d'événements récurrents.



**Figure 4** • Incidence cumulée de défaillance rénale avec dialyse et de décès dans l'année suivant l'épisode d'insuffisance rénale aiguë (IRA), au total et selon le grade, chez les patients sans antécédent d'IRA à l'entrée dans la cohorte. Adaptée de Hamroun *et al.* [36].

### Évolution des complications métaboliques de la maladie rénale chronique et pratiques néphrologiques

Si la prévalence des complications métaboliques de la MRC modérée ou avancée a été bien documentée ces 15 dernières années [37], leur évolution au cours du temps, les relations avec la survenue d'événements rénaux ou cardiovasculaires, et les pratiques néphrologiques en matière de surveillance et de traitement de ces complications à ce stade de la maladie, le sont peu. Le recueil, tout au long du suivi, des mesures de plusieurs marqueurs du métabolisme, réalisées en routine et annuellement *per* protocole dans la cohorte CKD-REIN, ainsi que l'utilisation de méthodes statistiques avancées, permettent de décrire leurs trajectoires et leurs relations avec les événements. Et l'étude CKDopps permet de comparer les pratiques dans ce domaine.

Concernant l'anémie et la carence martiale, CKDopps montre que l'hémoglobine et, plus encore, les marqueurs du statut martial (coefficient de saturation de la transferrine et ferritine) ne sont pas mesurés aussi fréquemment que préconisé dans les recommandations, et que la carence martiale associée à une anémie reste souvent sous-correctée en dépit des recommandations dans cette indication [38]. Cette étude pointe également un niveau plus élevé d'hémoglobine en France, à niveau de DFG égal, qu'au Brésil, en Allemagne et surtout qu'aux États-Unis. Les données répétées d'hémoglobine de la cohorte CKD-REIN permettent, quant à elles, de mettre en évidence cinq profils distincts d'évolution de l'hémoglobine au cours du temps (dont un stable et quatre déclinants) associés à des risques d'événements cardiovasculaires, de défaillance rénale avec traitement de suppléance, et de décès différents selon ces cinq profils

[39]. Ce travail souligne l'intérêt de considérer la trajectoire de l'hémoglobine, au-delà de sa valeur, pour mieux appréhender les risques d'événements.

Depuis qu'un essai a mis en évidence une réduction du risque cardiovasculaire et de décès chez des patients hémodialysés supplémentés de façon proactive en fer par voie intraveineuse, la question de l'association entre carence martiale et morbi-mortalité cardiovasculaire se pose chez les patients avec une MRC non dialysée [40]. La cohorte CKDopps montre, en effet, que la carence en fer, définie par un faible coefficient de saturation de la transferrine (CST < 25 %), est associée à un excès de risque d'événements cardiovasculaires majeurs et de mortalité toute cause, en présence ou non d'une anémie [41]. Ces risques sont majorés chez les patients présentant simultanément un faible niveau de CST et un niveau élevé de ferritinémie. De même, les patients avec un CST faible, et une ferritine basse ou élevée, ont une qualité de vie physique moins bonne, indépendamment du statut anémique [42].

Dans le cas de l'hyperuricémie et de l'acidose métabolique, la cohorte CKD-REIN met en évidence des relations non linéaires entre la survenue d'événements au cours de la MRC et l'uricémie d'une part [43], et les bicarbonates d'autre part [44]. Le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance augmente avec l'accroissement de la valeur courante d'acide urique dans le sang, avec un plateau pour les valeurs comprises entre 6 et 10 mg/dL (360 et 600 µmol/L) et une augmentation importante à partir de 10 mg/dL (600 µmol/L). L'association entre le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale et la valeur courante de l'acide urique a une forme en U, avec un risque instantané minimal à 6 mg/dL, et deux fois

plus élevé pour des valeurs de 3 et 10 mg/dL (de 180 à 600  $\mu\text{mol/L}$ ) d'acide urique.

Enfin, il faut souligner les résultats de l'étude CKDopps qui montrent que, si la surveillance des marqueurs du métabolisme minéral et osseux est conforme aux recommandations KDIGO [45] dans les pays participant à l'étude, les cibles thérapeutiques rapportées par les néphrologues et les prescriptions de médicaments pour traiter ces complications sont extrêmement variables d'un pays à l'autre. Notamment, seuls 6 à 7 % des patients reçoivent de la vitamine D active en France et au Brésil, contre 15 % aux États-Unis et 32 % en Allemagne [46].

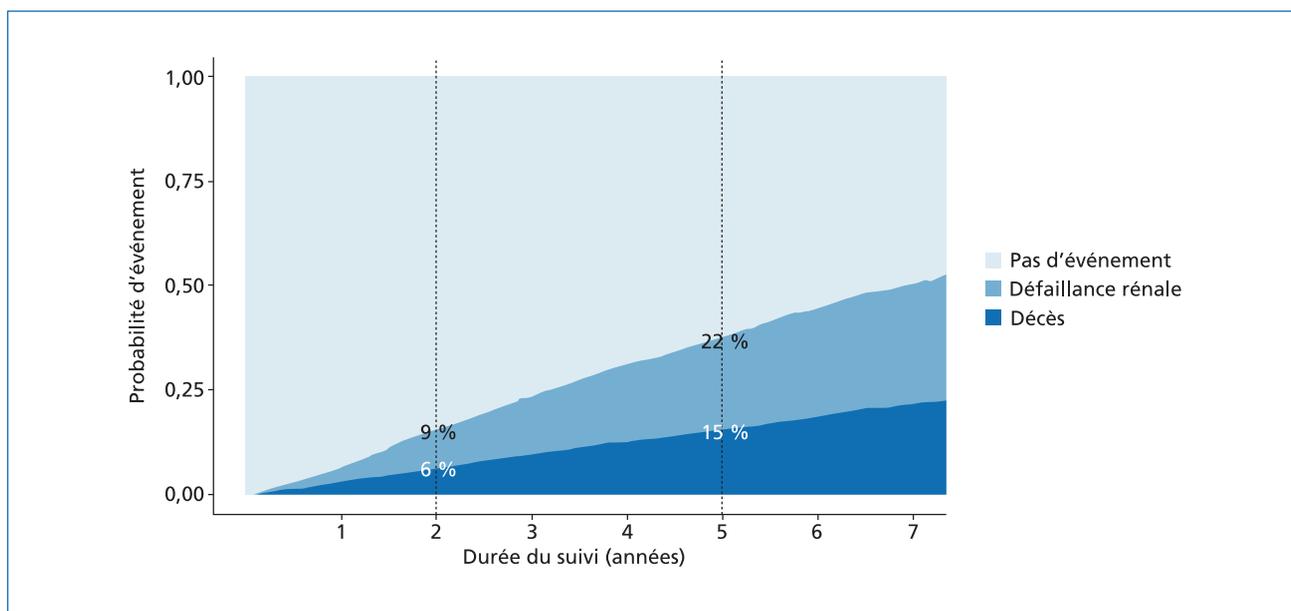
L'étude longitudinale des marqueurs biologiques menée dans CKD-REIN et les comparaisons internationales de pratiques dans CKDopps permettent de porter un regard nouveau sur les complications métaboliques de la MRC. La caractérisation précise de leurs trajectoires et de la forme des relations avec les événements majeurs est essentielle pour la mise en place d'essais thérapeutiques dans cette population.

### Prédiction de la défaillance rénale

En néphrologie comme dans les autres spécialités médicales, de nombreux modèles prédictifs, également appelés scores ou équations de risque, ont été publiés pour éclairer les patients et leurs médecins sur les risques de

progression et de complication de leur maladie et ainsi aider à la décision médicale. Dans la MRC, l'équation de risque la plus utilisée est la KFRE (*Kidney Failure Risk Equation*) qui vise à prédire, chez les adultes avec un  $\text{DFG} \leq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , le risque absolu (ou probabilité) à 2 et 5 ans de défaillance rénale avec traitement de suppléance, selon la nomenclature internationale [47], à partir de quatre variables : l'âge, le sexe, le niveau de DFG et le ratio albumine-sur-créatinine urinaire. L'équation originelle, développée par Tangri *et al.* [48] dans une cohorte canadienne, et validée en 2016 par le consortium CKD-PC dans 31 cohortes incluant plus de 700 000 participants à travers le monde, montre d'excellentes performances prédictives de la KFRE, y compris dans les cohortes européennes après recalibration [49]. Ces résultats ont conduit la HAS, comme les KDIGO, à recommander son utilisation en pratique clinique [50, 51].

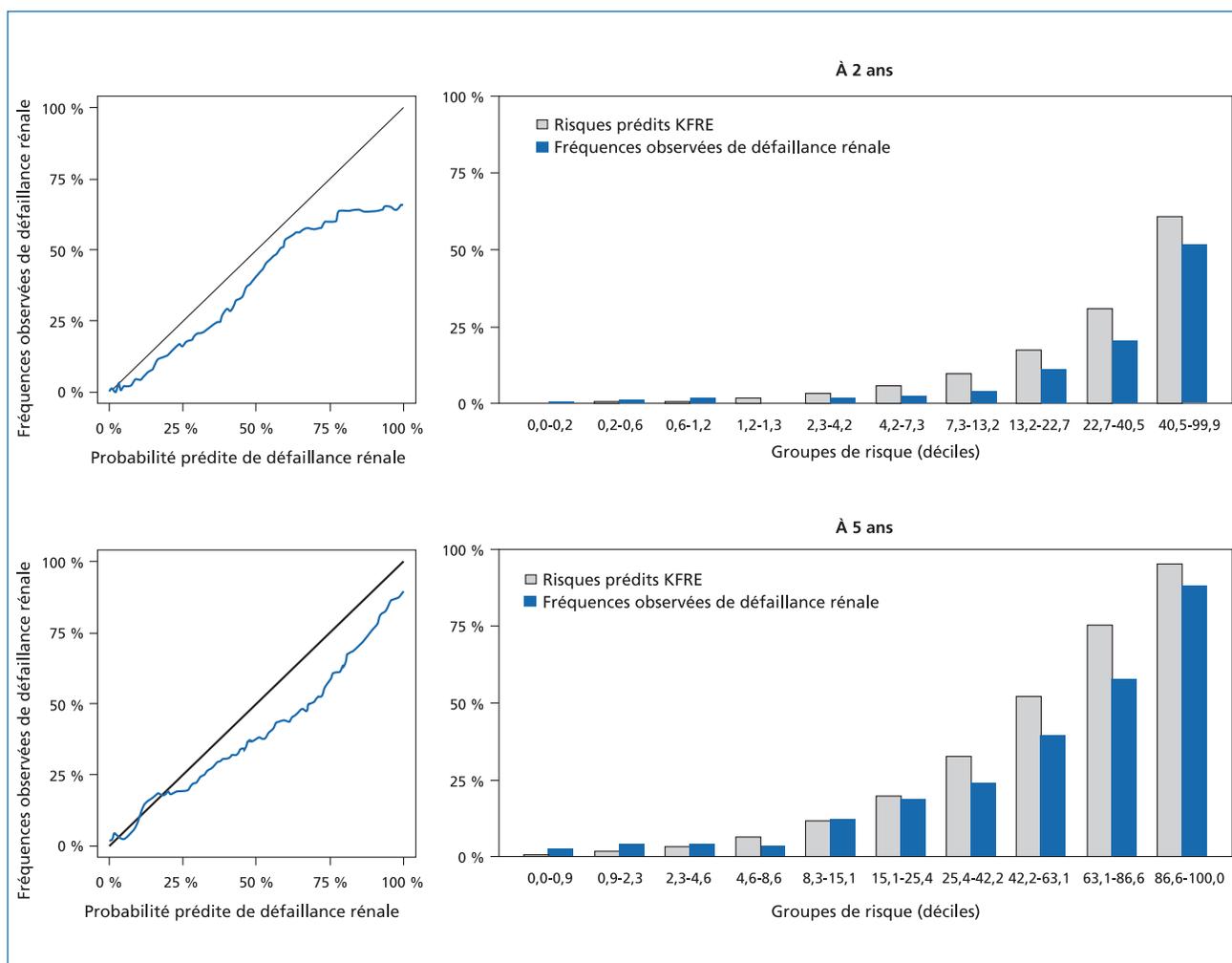
Le caractère national et représentatif de la cohorte CKD-REIN offre l'opportunité d'évaluer les performances de la KFRE dans la population française des patients de néphrologie avec une MRC. Dans cette cohorte, l'incidence brute annuelle de la défaillance rénale avec traitement de suppléance est estimée à 5,6 (IC 95 %, 5,3-6,0) pour 100 personnes-années, et celle du décès avant défaillance rénale à 4,2 (3,8-4,5). L'incidence cumulée à cinq ans de démarrage d'un traitement de suppléance rénale est de 22 %, et concerne 599 patients des 3 033 inclus (figure 5). Sur les 2 665 patients avec une mesure



**Figure 5** • Incidence cumulée de défaillance rénale avec traitement de suppléance et de décès dans la cohorte CKD REIN (N = 3 033). Les patients ont été suivis par chaînage de la cohorte avec le registre REIN (*Renal Epidemiology and Information Network*) et le Répertoire national d'identification des personnes physiques (statut vital) jusqu'au 31 décembre 2021 (durée médiane de suivi de 6,8 ans [25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile 6,3-7,3]).

d'albuminurie, l'indice de concordance cause-spécifique, ou c-index, qui évalue la capacité du modèle à discriminer correctement les patients à risque élevé de progression par rapport aux autres, est égal à 0,88 (IC 95 %, 0,86-0,90) deux ans après l'inclusion et à 0,85 (0,83-0,86) cinq ans après. La calibration du modèle, c'est-à-dire l'adéquation entre le risque prédit et le risque observé, est bonne, en particulier pour les faibles risques, à deux comme à cinq ans (figure 6). Ces résultats confirment l'excellente performance prédictive de la KFRE dans la population française des patients avec une MRC, même si celle-ci tend à surestimer le risque pour les déciles de risque prédit les plus élevés.

Deux études ont utilisé les ressources de la cohorte CKD-REIN pour tenter d'améliorer la prédiction de la KFRE. Dans la première, une équation de risque de défaillance rénale avec traitement de suppléance a été développée dans la cohorte allemande GCKD (*German Chronic Kidney Disease* ; 4 915 patients de néphrologie avec une MRC stades 1 à 5) à l'aide de méthodes avancées d'apprentissage supervisé. Cette nouvelle équation, composée de six paramètres biologiques (créatinine, cystatine C, urée, et albumine sériques, hémoglobine et le ratio albumine sur créatinine urinaire) sélectionnés parmi 22 variables disponibles en routine, a montré une amélioration de la prédiction de la KFRE, qui a été validée dans trois cohortes indépendantes [52]. Dans CKD-REIN, chez 1 912 patients disposant d'une mesure



**Figure 6** • Graphique de calibration de l'équation KFRE (*Kidney Failure Risk Equation*) à quatre variables (âge, sexe, débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe], ratio albumine sur créatinine urinaire [RAC]), calibrée pour les populations non américaines, dans la cohorte CKD-REIN (*Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network*). L'analyse est réalisée chez 2 665 patients sans données manquantes pour le RAC urinaire à l'entrée dans l'étude. Le DFG est estimé à partir de la créatinine sérique en utilisant la dernière version de l'équation CKD-EPI 2021 [76].

Copyright © 2023 John Libbey Eurotext. Téléchargé par UNIVERSITE DE BORDEAUX le 17/10/2023.

de ces six paramètres, l'amélioration de la prédiction est cependant modeste, le c-index à deux ans de cette équation étant à peine plus élevé que celui de la KFRE, respectivement de 0,89 (0,88-0,91) *versus* 0,88 (0,86-0,90) dans cet échantillon, et la calibration comparable. Dans la seconde étude, fondée sur la bibliothèque de CKD-REIN, l'analyse du peptidome urinaire par électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse (CE-S) a permis de mesurer l'abondance de plus de 5 000 peptides, dont 2 000 ont été séquencés, dans un sous-échantillon cas-cohorte de 1 000 patients [53]. Les méthodes d'apprentissage supervisées ont ensuite identifié un ensemble de 90 peptides urinaires séquencés qui prédisent la défaillance rénale à trois ans avec un c-index de 0,83 (0,81-0,85), proche de celui estimé avec les quatre variables de la KFRE à 0,85 (0,83-0,87). Combiner les peptides urinaires et les variables de la KFRE n'améliore cependant pas la prédiction.

### **Différences hommes-femmes dans la maladie rénale chronique et ses complications**

En France, comme en Europe et dans la plupart des pays dans le monde, les hommes et les femmes ne sont pas « égaux » face au risque de défaillance rénale : chaque année, environ deux hommes pour une femme démarrent un traitement de suppléance rénale dans notre pays [54]. Pourtant, dans la population générale, la prévalence de la MRC, définie par un DFG inférieur à 60 mL/min pour 1,73 m<sup>2</sup>, est plus élevée chez les femmes que chez les hommes [55]. On connaît peu de choses, en revanche, sur les différences de profil et de risque cardio-rénal entre hommes et femmes dans la MRC modérée ou avancée.

La cohorte CKD-REIN montre que ce profil diffère de façon importante entre les sexes, celui des hommes étant plus à risque sur plusieurs aspects [3]. À âge, durée de maladie (cinq ans en médiane) et niveau de DFG comparables, les hommes ont plus souvent une albuminurie sévère (stade A3) que les femmes, 40 % *versus* 30 %. Ils sont également plus souvent fumeurs ou anciens fumeurs, 73 % *versus* 34 %, ont plus souvent un diabète, 45 % *versus* 39 %, un antécédent cardiovasculaire, 59 % *versus* 42 %, et une pression artérielle systolique plus élevée, 143 ± 20 *versus* 142 ± 21 mm Hg. Ils ont cependant une activité physique plus importante.

La distribution des types de maladie rénale diffère également entre sexes, les néphropathies hypertensive ou vasculaire, diabétique et glomérulaire prédominant chez les hommes par rapport aux femmes, respectivement 30 %, 21 %, 19 % *versus* 24 %, 19 %, 15 %, tandis que les néphropathies interstitielles chroniques et la polykystose

rénale prédominent chez les femmes, respectivement 16 %, 8 %, *versus* 10 %, 4 % ; le pourcentage des autres types de néphropathie et des néphropathies indéterminées est comparable, 11 % et 7 % *versus* 10 % et 6 %.

L'étude CKD-REIN met surtout en lumière d'importantes différences concernant le pronostic cardiorénal et vital à long terme. Dans cette population de patients de néphrologie avec une MRC stades 3-4, l'incidence cumulée de décès avant défaillance rénale à 5 ans est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, respectivement, 17 % et 13 %. De façon inattendue, au regard du sex-ratio mesuré dans le registre REIN, l'incidence cumulée de défaillance rénale avec traitement de suppléance est similaire dans les deux sexes, égale à 22 % à 5 ans. Dans l'étude internationale CKDopps, le risque de décès est aussi plus élevé chez les hommes que chez les femmes au Brésil, en Allemagne et aux États-Unis, et le risque de défaillance rénale (à 3 ans) comparable entre sexes, excepté en Allemagne, où il est deux fois plus élevé chez les hommes [56].

Un apport original de CKD-REIN concerne les différences de risque cardiovasculaire entre sexes, selon le type d'atteinte. À l'entrée dans la cohorte, la prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuses (maladie coronaire, cérébro-vasculaire et artérielle périphérique) est significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes, 25 % *versus* 44 %, de même que celle des maladies cardiovasculaires non athéromateuses (insuffisance cardiaque, et troubles du rythme et de la conduction), mais dans une moindre mesure, 26 % *versus* 31 % [10]. Au cours du suivi, l'étude montre que le risque d'événements non athéromateux est similaire dans les deux sexes, tandis que l'avantage des femmes pour le risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse visible aux niveaux élevés de DFG tend à disparaître avec la baisse du DFG [57]. Cette observation souligne le rôle de la MRC dans la genèse des complications cardiovasculaires non athéromateuses et suggère une compétition entre hormones sexuelles et facteurs de risque non traditionnels liés au déclin du DFG dans le risque athéromateux.

### **Point de vue des patients sur la maladie rénale chronique**

Connaître le point de vue des patients sur la MRC et leur vécu de la maladie est un objectif central de CKD-REIN. À l'inclusion, puis cinq fois au cours du suivi de la cohorte (figure 1), ceux-ci ont été sollicités pour compléter des questionnaires, ce qui offre une perspective unique pour analyser en profondeur la santé perçue et son évolution, ainsi que les conséquences de la maladie sur l'environnement au cours de la MRC modérée ou avancée.

Côté symptômes, le questionnaire de qualité de vie (KDQOL-36) évalue un large panel. Fatigue, douleurs musculaires, crampes et dyspnée sont rapportés par plus de deux tiers des patients, alors que nausées, perte d'appétit et douleurs thoraciques le sont par moins d'un tiers [58]. Au cours des cinq ans de suivi, l'étude identifie deux profils de trajectoire de la dimension symptôme du KDQOL. Le premier, qui concerne environ 30 % des patients, se distingue par une intensité élevée des symptômes avec une détérioration continue au cours du temps. Le second est caractérisé par une faible intensité des symptômes qui restent stables sans aggravation. La probabilité de décès ou de démarrage de la suppléance rénale est très significativement plus élevée dans le premier groupe de patients, témoignant d'une corrélation très forte entre les symptômes et l'évolution de la maladie.

En termes de qualité de vie, la comparaison des données de la cohorte CKD-REIN et du registre REIN à celles de la population générale, montre que, dès le stade 3 de la MRC, le score physique est significativement altéré par rapport à celui de la population générale, en particulier chez les jeunes. Il se dégrade parallèlement à la baisse de la fonction rénale avec un pic en dialyse [59]. *A contrario*, le score mental reste relativement stable aux stades 3 et 4 de la MRC, alors qu'une détérioration profonde est notée au moment du démarrage de la dialyse. Dans une étude qualitative nichée dans la cohorte CKD-REIN, les patients rapportent cependant avoir une vie normale, l'existence de la MRC se manifestant plus à travers la surveillance clinique et biologique qu'elle impose que par des symptômes [60].

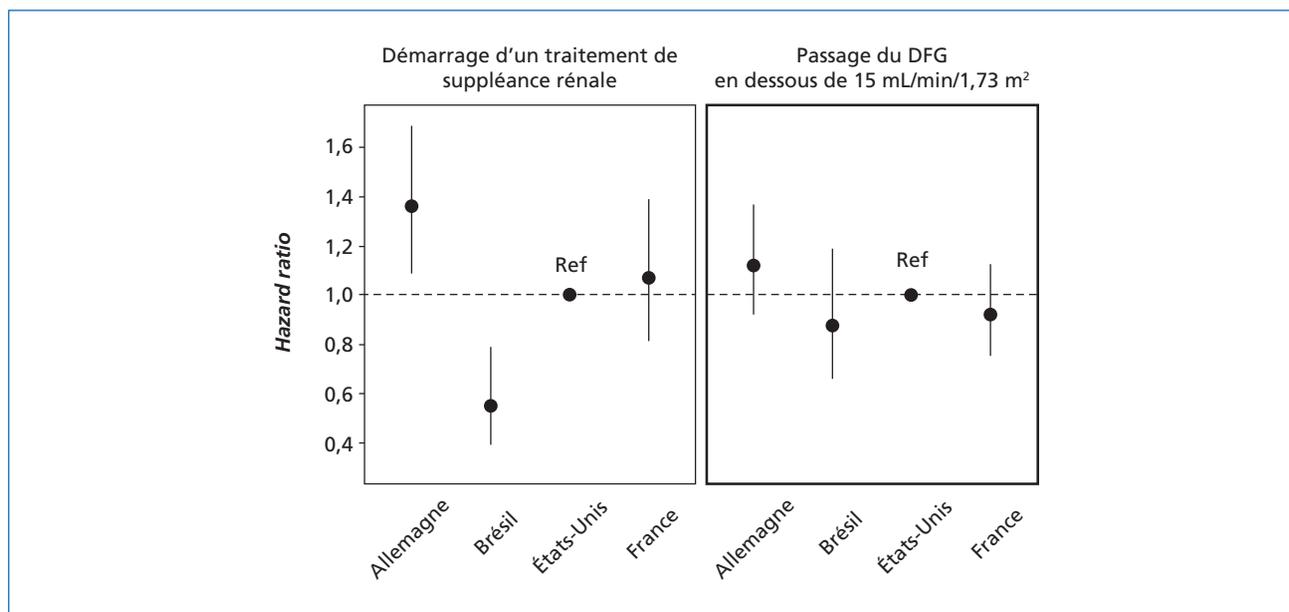
En somme, CKD-REIN est un plaidoyer pour prendre le temps d'analyser avec le patient les symptômes qu'il ressent, les lui expliquer pour qu'il les repère, en soulignant le caractère systémique de la MRC et l'effet du dysfonctionnement des reins sur tous les organes. La santé perçue des patients est, en effet, une dimension essentielle de la prise en charge de la MRC, comme le souligne une récente conférence KDIGO [13]. Une automesure périodique des symptômes par une application électronique pourrait rassurer le patient : pas d'aggravation des symptômes, pas de progression de la MRC ! Un tel suivi permettrait aussi au clinicien de « matérialiser » la progression, d'y sensibiliser le patient et de préparer posément la suppléance. Simultanément, les repères biologiques sont replacés à leur juste niveau. Il faut communiquer qu'une diminution du DFG ne fait pas *per se* une maladie.

L'étude qualitative citée précédemment, en interrogeant des patients et leurs proches, apporte des résultats

particulièrement originaux. Face à la MRC, les patients semblent majoritairement utiliser des stratégies cognitives visant à éviter de penser à la progression de la maladie [60], alors que les proches semblent davantage se projeter dans l'avenir, évoquant les impacts futurs de la maladie et des traitements [61]. Si l'évitement cognitif peut temporairement éloigner l'anxiété liée à la maladie, un effet rebond néfaste peut survenir à distance (symptômes dépressifs par exemple). Il pourrait aussi participer à un choix tardif de technique de dialyse. Les soignants doivent en être avisés. CKD-REIN confirme également l'importance de l'éducation thérapeutique dans le processus de choix de traitement, où la transplantation est vue comme la solution prioritaire. Les proches du patient jouent ici un rôle significatif dans le processus d'accès à la greffe (recherche d'informations, échanges avec le patient, proposition de don). Ce constat plaide pour un engagement dynamique du clinicien dans la recherche d'un donneur plutôt qu'un positionnement attentiste [62]. Enfin, CKD-REIN souligne l'impact physique, social et psychologique que la MRC peut avoir sur les proches, qui ont souvent des symptômes anxieux, parfois dépressifs.

### **Transition vers la défaillance rénale et le traitement de suppléance**

Les grandes variations d'incidence de la défaillance rénale avec traitement de suppléance rénale dans le monde sont largement expliquées par les difficultés d'accès au traitement dans les pays à faible revenu, mais plus difficiles à comprendre entre les pays où cet accès n'est pas limité et les différences de prévalence de la MRC de faible amplitude [63-65]. Notamment, on connaît mal l'impact potentiel sur ces variations du profil des patients et des différences de pratiques cliniques en matière de néphroprotection décrites plus haut [19, 21]. L'étude CKDopps montre que les facteurs liés aux patients (âge, sexe, DFG, albuminurie, comorbidités), le contrôle de la pression artérielle et le blocage du système rénine-angiotensine n'expliquent qu'en partie les différences de risque instantané de démarrage d'un traitement de suppléance, qui, comparé aux États-Unis, reste significativement plus faible au Brésil, avec un *hazard ratio* de 0,55 (IC 95 %, 0,39-0,76), et plus élevé en Allemagne, 1,37 (1,11-1,69), mais paraît équivalent en France (figure 7) [66]. En revanche, à âge, sexe et niveau de DFG comparables, l'étude ne montre pas de différence significative de risque de défaillance rénale définie par la baisse du DFG en dessous de 15 mL/min pour 1,73 m<sup>2</sup>. Ces résultats soulignent le rôle prépondérant des pratiques de début de dialyse, plutôt que de l'adhésion aux mesures de néphroprotection, dans les variations internationales



**Figure 7** • Hazard ratios ajustés\* de démarrage d'un traitement de suppléance rénale ou de baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en dessous de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dans l'étude CKDopps (*Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns study*), par pays. Adaptée de Alencar de Pinho *et al.* [66].

\*Ajustés sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique (Afrique sub-saharienne ou autre), le DFGe, l'albuminurie, l'indice de masse corporelle, le diabète, les antécédents cardiovasculaires ou de cancer, la pression artérielle systolique, et la prescription des inhibiteurs du système rénine-angiotensine à l'inclusion.

d'incidence de la défaillance rénale chez les patients de néphrologie.

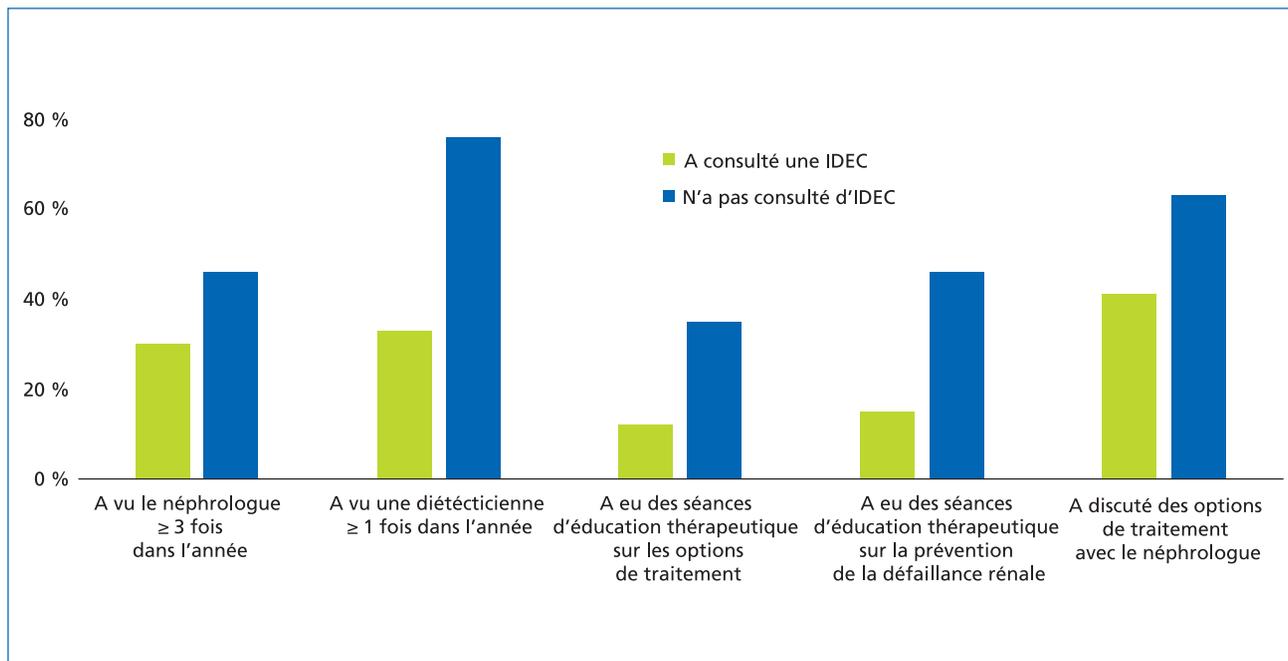
La transition vers la défaillance rénale nécessitant un traitement de suppléance constitue une période particulièrement critique dans le parcours de soins des patients au cours de laquelle les conditions de démarrage de la dialyse, planifié ou non, en urgence ou non, jouent un rôle essentiel sur le pronostic et la qualité de vie [67, 68]. Le registre REIN pointe une fréquence élevée des démarrages de dialyse en urgence dans la population, en légère baisse de 30 % à 26 % depuis 10 ans, généralement attribuée à l'orientation tardive des patients vers le néphrologue [69, 70]. Dans CKD-REIN, parmi les patients de néphrologie qui démarrent une dialyse, ce pourcentage est de 16 %, inférieur à celui de la population générale, mais non négligeable [71]. Le démarrage en urgence est significativement plus fréquent chez les patients vivant seuls et ayant un faible niveau de littératie en santé, ceux avec une insuffisance cardiaque et une hyperpolypharmacie (≥ 10 médicaments par jour). À l'inverse, il est plus faible chez les patients ayant un plus grand nombre de consultations néphrologiques et dont la modalité de dialyse est planifiée. Les raisons les plus fréquemment rapportées d'initiation de dialyse en urgence sont la surcharge volémique, les troubles électrolytiques, l'insuffisance rénale aiguë et l'aggravation de la fonction rénale après une intervention. La mortalité

dans les trois premiers mois de dialyse est quatre fois plus élevée, en cas de démarrage en urgence, 13 % versus 3 %, sans urgence.

Le forfait MRC mis en place en 2019 avait notamment pour objectif de renforcer l'éducation thérapeutique, la prise en charge des patients aux stades 4-5 et la planification du traitement de suppléance rénale pour améliorer la transition vers la suppléance rénale. Interrogés sur ce point en 2022, seuls 21 % des patients de la cohorte rapportent avoir été informés sur cette mesure, et 44 % avoir bénéficié d'une consultation avec une infirmière de coordination (IDEC). Parmi ceux qui ont vu une IDEC, 46 % considèrent que cela a amélioré la prise de rendez-vous avec le néphrologue, et 80 % l'information reçue sur les options de traitements, mais pour seulement 19 % la participation à des séances d'éducation thérapeutique. Cependant, CKD-REIN montre qu'avoir rencontré une IDEC est associé à un renforcement significatif du parcours de soins (figure 8).

### Traitement conservateur : regard croisé du patient et du néphrologue

En juin 2022, la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) publie un guide pratique sur le traitement conservateur [72]. Le succès est immédiat avec plus de 1 500 téléchargements en



**Figure 8** • Association entre « avoir ou non consulté une infirmière de coordination (IDEC) » et « avoir vu le néphrologue  $\geq 3$  fois dans l'année », « avoir eu des séances d'éducation thérapeutique » et « avoir discuté des options de traitement avec le néphrologue ».

quelques semaines. Aujourd'hui, il n'est pas excessif de considérer que l'étude CKD-REIN est à l'origine de cette synthèse [73].

Défini par la conférence de consensus KDIGO en 2015 [74], le traitement conservateur consiste en des soins holistiques planifiés, centrés sur le patient, comprenant tous les soins à l'exception de la dialyse. Au travers d'auto-questionnaires dédiés, CKD-REIN offre une opportunité unique d'évaluation de cette modalité de traitement en France selon une triple perspective : son implémentation dans les 40 services de néphrologie participant à l'étude, l'expérience de ce traitement rapportée par 137 néphrologues, et la perception qu'en ont plus de 1 200 patients de la cohorte aux stades 4 et 5 de la MRC. L'approche du traitement conservateur par les néphrologues apparaît très hétérogène. Bien que décrite comme disponible dans 100 % des établissements, l'option du traitement conservateur n'est que très peu abordée par les néphrologues (29 %), y compris auprès de leurs patients très âgés fragiles, pour une application en pratique très marginale (moins de 5 % de patients ayant recours à ce traitement dans les centres interrogés). *In fine*, ce sont seulement 5 % des patients qui disent avoir été informés d'une option de traitement sans dialyse, y compris au sein de la population de patients âgés de 75 ans et plus. CKD-REIN révèle également une participation limitée aux séances d'éducation thérapeutique pour les patients (45 %). De façon notable, les patients les plus âgés apparaissent

systématiquement moins informés des options de traitement par rapport aux plus jeunes, y compris aux stades 4 et 5 de la MRC. Au total, moins d'un patient sur deux de plus de 75 ans avec une MRC stade 5 a bénéficié de cette information [73].

Pour parler du traitement conservateur, CKD-REIN souligne l'hétérogénéité de la terminologie employée entre les professionnels de santé et les patients, conduisant à une harmonisation dans le guide pratique. CKD-REIN met en évidence les écueils de la communication, mais aussi un manque de ressources dans les établissements de soins. Bien que les néphrologues français semblent avoir une vision assez claire des facteurs guidant l'orientation vers le traitement conservateur, la plupart reconnaissent ne pas discuter de cette option thérapeutique avec leurs patients de plus de 75 ans atteints de MRC au stade 5. Parmi les piliers du traitement conservateur figurent l'information et le processus de décision partagée. Ces deux éléments exigent que les médecins prennent le temps d'interagir avec leurs patients et de comprendre leurs attentes [75]. CKD-REIN souligne également la nécessité de développer des programmes d'enseignement spécifiques dans le cadre de la formation médicale continue, afin de renforcer les compétences clés en matière de soins palliatifs primaires, de prise de décision partagée, de communication et de discussions autour de la fin de vie. Des incitations financières ou un soutien au développement de programmes favorisant les choix des patients,

y compris le traitement conservateur, pourraient ainsi permettre de réduire les coûts de prise en charge de la défaillance rénale.

## Implications pour les politiques de recherche en santé et de santé publique

La quantité de connaissances déjà produites à partir de la cohorte CKD-REIN souligne l'intérêt majeur de disposer d'études observationnelles épidémiologiques rigoureuses basées sur un recueil actif de données pertinentes. Les questions de recherche abordées par CKD-REIN imposent un niveau de précision dépassant largement ce que l'on peut obtenir de bases de données médico-administratives, pas assez systématisées et incomplètes pour des patients ambulatoires. La tendance actuelle à réutiliser des données existantes ne doit donc pas obérer la construction d'étude de cohorte spécifique. Ce sont les questions de recherche posées qui doivent guider le recueil de données, et non les données disponibles qui doivent imposer les questions à traiter. Le chaînage de CKD-REIN au SNDS est en cours pour évaluer la consommation de soins et assurer le suivi passif de la cohorte au-delà de 2020. Réalisé en parallèle par un appariement direct sur la base du NIR (identifiant unique des personnes inscrites au RNIPP), reconstitué *a posteriori* par la Caisse nationale d'assurance vieillesse à partir des données nominatives, dates et lieux de naissance des patients, et par un appariement indirect déterministe développé par la Caisse nationale d'assurance maladie sur la base de variables communes non nominatives, ce chaînage permettra en outre d'évaluer la fiabilité de l'appariement indirect pour étudier la MRC sans suppléance rénale dans le SNDS.

Un des points forts de CKD-REIN est d'avoir phénotypé les pratiques des professionnels en plus de phénotyper et génotyper les patients, permettant de mettre en évidence des écarts entre les recommandations et les pratiques « en vie réelle ». Sa contribution à l'étude internationale CKDopps et au réseau iNET-CKD a aussi permis d'identifier des variations de stratégies dans le traitement de l'hypertension, le blocage du système rénine-angiotensine et la prise en charge des complications métaboliques de la MRC, d'un pays à l'autre, dont l'impact sur le devenir des patients mériterait d'être évalué de façon méthodique.

Un second point fort de l'étude CKD-REIN est l'intérêt porté aux caractéristiques socio-démographiques et

à la santé perçue des patients. Peu de cohortes sur la MRC disposent de mesures longitudinales aussi variées sur ces éléments essentiels dont l'impact sur la prise en charge et le pronostic des patients, et sur leur implication dans le choix des options de traitement reste encore peu exploré. Le potentiel de la cohorte en matière d'études de pharmaco-épidémiologie est un troisième point fort souligné plus haut pour améliorer la prise en charge des patients avec une MRC souvent exclus des essais cliniques. Enfin, un atout majeur de la cohorte est sa biothèque, particulièrement riche en échantillons de diverses natures recueillis à trois temps de suivi. Son exploitation a commencé avec l'étude du peptidome urinaire [53], et plusieurs études sont en cours sur des biomarqueurs candidats de risque, le génome ou le microbiome sous l'impulsion du groupe d'utilisateurs « Biomarqueurs » de la cohorte.

La santé rénale reste un sujet majeur de santé publique. Une approche globale intégrée en santé rénale regroupant, autour des connaissances épidémiologiques produites par le registre REIN et la cohorte CKD-REIN, l'ensemble des parties prenantes, professionnels de santé et patients, et des décideurs impliqués, apparaît maintenant comme une nécessité pour disséminer ces connaissances, les transformer en recommandations et améliorer de manière significative la prévention et la prise en charge des patients, y compris en soins primaires.

## Conclusions et perspectives

Au-delà de sa production scientifique et de son apport à la connaissance de la MRC et sa prise en charge, d'autant plus significatif qu'il repose sur un échantillon représentatif des consultations de néphrologie auxquelles ses résultats sont généralisables, la cohorte CKD-REIN initie les jeunes néphrologues et épidémiologistes à la recherche pluridisciplinaire et contribue à l'appropriation par la communauté néphrologique des données de santé publique dans son domaine (*encadré 1*). Parfois qualifié de « thermomètre » de la néphrologie, CKD-REIN mesure la *température* et fournit les informations nécessaires aux cliniciens et aux décideurs pour identifier le *remède* le plus approprié. Dans l'esprit du Programme « Cohortes-Investissements d'Avenir », l'étude s'inscrit dans la politique du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) visant à promouvoir la science ouverte, qui prend son essor avec la création de l'unité mixte de service France-Cohortes *via* laquelle les ressources des cohortes seront accessibles à la communauté médicale et scientifique.

**Encadré 1** : Les chiffres clés de la cohorte *Chronic Kidney Disease – Renal Epidemiology and Information Network* (CKD-REIN).

**Participants à la cohorte**

- 3 000 patients et 200 de leurs proches
- 200 néphrologues
- 40 investigateurs dans 40 consultations de néphrologie

**Biothèque**

- 170 000 échantillons biologiques stockés

**Production scientifique 2013-2023**

- 100 projets de recherche soumis au comité de pilotage
- 180 communications en congrès

**50 publications**

- 35 sur les données nationales
- 15 collaborations internationales

**Utilisateurs de la cohorte**

- > 200 co-auteurs ayant contribué aux publications
- 35 étudiants en masters ou doctorants
- 11 partenaires industriels
- 3 consortia internationaux

 **Liens d'intérêts :**

Les membres du comité de pilotage (Natalia Alencar de Pinho, Ziad Massy, Christian Combe, Denis Fouque, Luc Frimat, Maurice Laville, et Bénédicte Stengel) rapportent des liens d'intérêts avec les industries pharmaceutiques membres du partenariat public-privé de la cohorte.

 **Remerciements :**

Les auteurs remercient l'ensemble des patients et des attachés de recherche qui ont contribué à la cohorte CKD-REIN, ainsi qu'Élodie Speyer, Madonna Salib, et Céline Lange pour la gestion du projet et le *data-management* de la cohorte.

Le Groupe d'étude CKD-REIN, auteur collaboratif, est constitué des membres du comité de pilotage et de la coordination nationale de la cohorte, ainsi que des investigateurs des 40 services de néphrologie participant à l'étude.

CKD-REIN, comité de pilotage et coordination nationale : Natalia Alencar de Pinho, Dorothée Cannel, Christian Combe, Cécile Couchoud, Denis Fouque, Luc Frimat, Aghiles Hamroun, Yves-Edouard Herpe, Christian Jacquelinet, Oriane Lambert, Céline Lange, Maurice Laville, Sophie Liabeuf, Ziad A. Massy, Marie Metzger, Pascal Morel, Abdou Y. Omorou, Christophe Pascal, Roberto Pecoits-Filho, et Bénédicte Stengel.

Investigateurs : Raymond Azar, Xavier Belenfant, Dominique Besnier, Jean Philippe Bourdenx, Stéphane Burtey, Dominique Chauveau, Charles Chazot, Gabriel Choukroun, Christian Combe, Michel Delahousse, Benjamin Deroure, Marie Essig, François Glowacki, Thierry Hannedouche, Maxime

Hoffmann, Maryvonne Hourmant, Mohamed Jamali, Laurent Juillard, Nassim Kamar, Adrien Keller, Alexandre Klein, François Kuentz, Adeline Lacraz, Guy Lambrey, Isabelle Landru, Philippe Lang, Gaetan Lebrun, Thierry Lobbedez, Eric Magnant, Sébastien Mailliez, Nathalie Maisonneuve, Séverine Martin, Bruno Moulin, Christian Noel, Viktor Panescu, Lionel Rostaing, Hacène Sekhri, Mustafa Smati, Angelo Testa, Eric Thervet, Pablo Urena, Carlos Vela, et Philippe Zaoui.

Les auteurs remercient les équipes de tous les centres de ressources biologiques ayant contribué à la constitution de la biothèque de CKD-REIN :

- Biobanque de Picardie, CRB du Centre hospitalier universitaire Amiens Picardie, 1 rond-point du Pr Christian Cabrol, 80054 Amiens cedex 1, France (BRIF : BB-0033-00017).
- NeuroBioTec, CRB des Hospices civils de Lyon Groupement hospitalier Est, Hôpital neurologique, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France (BRIF : BB-0033-00046).
- Centre de ressources biologiques du Centre hospitalier universitaire de Nantes Hôtel Dieu, Institut de biologie, 9, quai Moncoussu, 44093 Nantes cedex 1, France (BRIF : BB-0033-00040).
- Centre de ressources biologiques du Centre hospitalier universitaire Grenoble Alpes, Boulevard de la Chantourne, CS 10217, 38700 La Tronche, France (BRIF : BB-0033-00069).
- Centre de ressources biologiques du Centre hospitalier régional universitaire de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Bâtiment Recherche, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France (BRIF : BB-0033-00035).
- Centre hospitalier de Perpignan, service de néphrologie, 20, avenue du Languedoc, 66046 Perpignan cedex 9, France.
- Plateforme de ressources biologiques, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil, France (BRIF : BB-0033-00021).
- CIC-1435, Centre d'investigation clinique plurithématique, Centre hospitalier universitaire de Limoges, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex, France.
- Plateforme de ressources biologiques de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75015 Paris, France (BRIF : BB-0033-00063).
- Établissement français du sang Hauts-de-France-Normandie, site de Bois-Guillaume, 609, chemin de la Bretèque, 76235 Bois-Guillaume, France.
- Établissement français du sang Nouvelle-Aquitaine, site Pellegrin, place Amélie Raba Léon, CS 21010, 33075 Bordeaux cedex, France.
- Établissement français du sang Hauts-de-France-Normandie, site de Loos-Eurasanté, avenue Pierre Mauroy, Parc Eurasante Epi-de Soil, 59120 Loos, France.
- Établissement français du sang Île-de-France, site Avicenne, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny, France.
- Établissement français du sang Occitanie, site de Toulouse, 75, rue de Lisieux, 31300 Toulouse, France.

- Établissement français du sang Grand-Est, site de Colmar, 6, rue du Hohnack, 68025 Colmar cedex, France.
- Établissement français du sang Grand-Est, site de Metz, 6, rue des Dames de Metz, 57000 Metz, France.
- Établissement français du sang PACA-Corse, site de Marseille, 149, bd Baille, 13392 Marseille cedex 05, France.

### Autorisations :

Les autorisations légales suivantes ont été obtenues du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS N° 12.360), de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL N° DR-2012-469) et du Comité de protection des personnes du Kremlin-Bicêtre (CPP N° IDRCB 2012-A00902-41). La collection biologique de CKD-REIN est enregistrée dans l'application Conservation d'éléments du corps humain (CODECOCH N°-2012-1624). L'*Institutional Review Board* (IRB) de l'Institut national de la santé et de la recherche médical (Inserm) a approuvé le protocole de l'étude (IRB00003888). L'étude a été déclarée sur le site ClinicalTrials.gov. Identifiant : NCT03381950.

### Financements :

CKD-REIN est financé par le Programme « Cohortes-Investissements d'Avenir » (ANR-IA-COH-2012/3731) et par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national 2010. CKD-REIN est également financé par un partenariat public-privé incluant Fresenius Medical Care et GlaxoSmithKline (GSK) depuis 2012, Sanofi-Genzyme de 2012 à 2015, Baxter and Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD France) de 2012 à 2017, Amgen de 2012 à 2020, Lilly France de 2013 à 2018, Otsuka Pharmaceutical de 2015 à 2020, AstraZeneca de 2018 à 2021, Vifor France de 2018 à 2022, et Boeringher Ingelheim depuis 2022. Les sources de financement n'ont eu aucun rôle dans l'élaboration de l'étude, les analyses et la présentation des résultats.

La Fondation de France et France-Rein ont financé l'enquête CKD-REIN-famille.

L'Agence nationale de la recherche (ANR) a financé le projet PROTEOMARK (ANR-17-CE17-0006-01).

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a financé l'étude des prescriptions inappropriées dans la maladie rénale chronique (ANSM : AAP-2017-P18).

## Références

- 1 • Couchoud C, Lassalle M (ed). Les 20 ans du Réseau Épidémiologie et information en néphrologie : des apports indéniables et des perspectives. *Nephrol Ther* 2022 ; 18 (e-Suppl. 2) : 1-18.
- 2 • Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 1500-7.
- 3 • Stengel B, Metzger M, Combe C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: the French CKD-REIN cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018 ; 34 : 277-86.
- 4 • Mariani L, Stengel B, Combe C, et al. The CKD outcomes and practice patterns study (CKDopp): rationale and methods. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 402-13.
- 5 • Dienemann T, Fujii N, Orlandi P, et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (INET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. *BMC Nephrol* 2016 ; 17 : 121.
- 6 • Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French chronic kidney disease-renal epidemiology and information network (CKD-REIN) cohort study: to better understand chronic kidney disease. *Nephrol Ther* 2016 ; 12 (Suppl. 1) : S49-56.
- 7 • Tonelli M, Wiebe N, Manns BJ, et al. Comparison of the complexity of patients seen by different medical subspecialists in a universal health care system. *JAMA Network Open* 2018 ; 1 : e184852.
- 8 • Balkau B, Metzger M, Andreelli F, et al. Impact of sex and glucose-lowering treatments on hypoglycaemic symptoms in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. The French Chronic Kidney Disease - Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) study. *Diabetes Metab* 2019 ; 45 : 175-83.
- 9 • Boer IH de, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022 ; 102 : 974-89.
- 10 • Villain C, Metzger M, Combe C, et al. Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; 35 : 827-36.
- 11 • Pépin M, Levasort H, Bouquembourg J, et al. Cognitive performance is associated with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023 ; 94 : 457-66.
- 12 • Alencar de Pinho N. *Évaluation des pratiques cliniques dans la maladie rénale chronique – Apport des études observationnelles*. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay (ComUE), 2019 : <http://theses.fr/2019SACL0511>
- 13 • Eckardt KU, Delgado C, Heerspink HJL, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care : conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2023 ; :S0085-2538(23)00388-5.
- 14 • KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013 ; 3 : 1-150.
- 15 • Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 1498-505.
- 16 • Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016 ; 387 : 435-43.
- 17 • SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2103-16.
- 18 • Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021 ; 99 : S1-S87.
- 19 • Alencar de Pinho N, Levin A, Fukagawa M, et al. Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019 ; 96 : 983-94.
- 20 • Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, et al. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019 ; 21 : 991-1001.
- 21 • Stengel B, Muenz D, Tu C, et al. Adherence to the kidney disease : improving global outcomes CKD guideline in nephrology practice across countries. *Kidney Int Rep* 2021 ; 6 : 437-48.
- 22 • Massy ZA, Ferrières J, Bruckert E, et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in CKD. *Kidney Int Rep* 2019 ; 4 : 1546-54.
- 23 • EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for water. *EFSA Journal* 2010 ; 8 : 1459.
- 24 • Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, et al. Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2634-41.
- 25 • Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, et al. Effect of coaching to increase water intake on kidney function decline in adults with chronic kidney disease: the CKD WIT randomized clinical trial. *JAMA* 2018 ; 319 : 1870-9.
- 26 • Wagner S, Merklung T, Metzger M, et al. Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022 ; 37 : 730-9.
- 27 • Laville SM, Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; 84 : 2811-23.

- 28 • Liabeuf S, Lambert O, Metzger M, et al. Adverse outcomes of proton pump inhibitors in patients with chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2021 ; 87 : 2967-76.
- 29 • Perazella MA, Nolin TD. Adverse drug effects in patients with CKD: primum non nocere. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 ; 15 : 1075-7.
- 30 • Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, et al. Adverse drug reactions in patients with CKD. *CJASN* 2020 ; 15 : 1090-102.
- 31 • Laville SM, Lambert O, Hamroun A, et al. Consequences of oral antithrombotic use in patients with chronic kidney disease. *Clin Transl Sci* 2021 ; 14 : 2242-53.
- 32 • Liabeuf S, Laville SM, Bieber B, et al. Prescription of direct oral anticoagulants to patients with moderate-to-advanced CKD: too little or just right? *Kidney Int Rep* 2021 ; 6 : 2496-500.
- 33 • Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138.
- 34 • Thomas ME, Blaine C, Dawney A, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 62-73.
- 35 • Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2203-9.
- 36 • Hamroun A, Frimat L, Laville M, et al. New Insights into acute-on-chronic kidney disease in nephrology patients: the CKD-REIN study. *Nephrol Dial Transplant* 2022 ; 37 : 1700-9.
- 37 • Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 164-71.
- 38 • Wong MMY, Tu C, Li Y, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J* 2020 ; 13 : 613-24.
- 39 • Le Gall L, Prezelin-Reydit M, Stengel B, et al. Trajectoires d'hémoglobine et risques associés de présenter un événement cardio-vasculaire majeur chez des sujets présentant une maladie rénale chronique non suppléée. *Nephrol Ther* 2022 ; 18 : 345.
- 40 • Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 447-58.
- 41 • Guedes M, Muenz DG, Zee J, et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *J Am Soc Nephrol* 2021 ; 32 : 2020-30.
- 42 • Guedes M, Muenz D, Zee J, et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with worse physical health-related quality of life (HRQoL) in non-dialysis dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients with or without anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 36 : 1694-703.
- 43 • Prezelin-Reydit M, Combe C, Fouque D, et al. Longitudinal uric acid has nonlinear association with kidney failure and mortality in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2023 ; 13 : 3952.
- 44 • Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Bicarbonatémie et progression de la maladie rénale chronique et mortalité : données longitudinales d'une cohorte multicentrique française. *Nephrol Ther* 2020 ; 16 : 253.
- 45 • Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017 ; 7 : 1-59.
- 46 • Liabeuf S, McCullough K, Young EW, et al. International variation in the management of mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease: Results from CKDopps. *Bone* 2019 ; 129 : 115058.
- 47 • Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2020 ; 97 : 1117-1129.
- 48 • Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011 ; 305 : 1553-9.
- 49 • Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA* 2016 ; 315 : 164-74.
- 50 • Eckardt KU, Bansal N, Coresh J, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 1281-92.
- 51 • Haute Autorité de santé. *Guide du parcours de soins – maladie rénale chronique de l'adulte (MRC)*. 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide\\_\\_mrc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf)
- 52 • Zacharias HU, Altenbuchinger M, Schultheiss UT, et al. A predictive model for progression of CKD to kidney failure based on routine laboratory tests. *Am J Kidney Dis* 2022 ; 79 : 217-30.
- 53 • Massy ZA, Lambert O, Metzger M, et al. Machine learning-based urine peptidome analysis to predict and understand mechanisms of progression to kidney failure. *Kidney Int Rep* 2023 ; 8 : 544-55.
- 54 • Agence de la biomédecine. *Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2019*. 2019. [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf)
- 55 • Olié V, Cheddani L, Stengel B, et al. Prevalence of chronic kidney disease in France, Esteban study 2014-2016. *Nephrol Ther* 2021 ; 17 : 526-31.
- 56 • Hecking M, Tu C, Zee J, et al. Sex-specific differences in mortality and incident dialysis in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study. *Kidney Int Rep* 2022 ; 7 : 410-23.
- 57 • Faucon AL, Lambert O, Alencar de Pinho N, et al. MO499: incidence of cause-specific cardiovascular events in men and women with CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2022 ; 37 : 1781.
- 58 • Faye M, Legrand K, Le Gall L, et al. Five-year symptom trajectories in nondialysis-dependent CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022 ; 17 : 1588-97.
- 59 • Legrand K, Speyer E, Stengel B, et al. Perceived health and quality of life in patients with CKD, including those with kidney failure: findings from national surveys in France. *Am J Kidney Dis* 2020 ; 75 : 868-78.
- 60 • Montalescot L, Dorard G, Speyer E, et al. Patient perspectives on chronic kidney disease and decision-making about treatment. Discourse of participants in the French CKD-REIN cohort study. *J Nephrol* 2022 ; 35 : 1387-97.
- 61 • Montalescot L, Dorard G, Speyer E, et al. The experience of relatives and friends of patients with moderate to advanced chronic kidney disease: insights from the CKD-REIN cohort study. *Br J Health Psychol* 2023 ; 10.1111/bjhp.12662.
- 62 • Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant* 2019 ; 34 : 538-45.
- 63 • Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015 ; 385 : 1975-82.
- 64 • Yeung E, Bello AK, Levin A, et al. Current status of health systems financing and oversight for end-stage kidney disease care: a cross-sectional global survey. *BMJ Open* 2021 ; 11 : e047245.
- 65 • van Rijn MHC, Alencar de Pinho N, Wetzels JF, van den Brand JAJG, Stengel B. Worldwide disparity in the relation between CKD prevalence and kidney failure risk. *Kidney Int Rep* 2020 ; 5 : 2284-91.
- 66 • Alencar de Pinho N, Henn L, Raina R, et al. Understanding international variations in kidney failure incidence and initiation of replacement therapy. *Kidney Int Rep* 2022 ; 7 : 2364-75.
- 67 • Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2019 ; 96 : 37-47.
- 68 • Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet* 2016 ; 388 : 294-306.
- 69 • Vigneau C, Kolko A, Stengel B, et al. Ten-years trends in renal replacement therapy for end-stage renal disease in mainland France: lessons from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. *Nephrol Ther* 2017 ; 13 : 228-35.
- 70 • Kazes I, Béchade C, Lobbedez T, Couchoud C, Lassalle M. Incidence de la maladie rénale chronique stade 5 traitée par suppléance et contexte d'initiation de la dialyse. *Nephrol Ther* 2022 ; 18(Suppl. 2) : 18/55-e9.
- 71 • Fages V, de Pinho NA, Hamroun A, et al. Urgent-start dialysis in patients referred early to a nephrologist—the CKD-REIN prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 36 : 1500-10.
- 72 • Groupe de travail de la SFNDT. Comprehensive conservative care of stage 5-CKD : A practical guide. *Nephrol Ther* 2022 ; 18 : 155-71.
- 73 • Hamroun A, Speyer E, Ayav C, et al. Barriers to conservative care from patients' and nephrologists' perspectives: the CKD-REIN Study. *Nephrol Dial Transplant* 2022 ; 37 : 2438-48.
- 74 • Davison SN, Levin A, Moss AH, et al. Executive summary of the KDIGO controversies conference on supportive care in chronic kidney disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 447-59.
- 75 • Hamroun A, Glowacki F, Frimat L. Comprehensive conservative care: what doctors say, what patients hear. *Nephrol Dial Transplant* 2023 ; 10.1093/ndt/gfad088
- 76 • Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *New Engl J Med* 2021 ; 385 : 1737-49.