



Evaluation de la protection cardiovasculaire et rénale chez les sujets âgés atteints de maladie rénale chronique

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°570 EDSP Santé Publique
Spécialité de doctorat: santé publique - épidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 12/09/2019, par

Cédric VILLAIN

Composition du Jury :

Jean Philippe Empana DR, Université Paris Descartes – Inserm U970	Président-Rapporteur
Jean Baptiste Beuscart MCU-PH, CHU Lille – CERIM	Rapporteur
Florence Ménégaux CR, Université Paris Saclay – Inserm U1018	Examineur
Cécile Vigneau PU-PH, CHU de Rennes – Inserm U1085	Examineur
Ziad Massy PU-PH, CHU Ambroise Paré – Inserm U1018	Directeur de thèse
Bénédicte Stengel DR, Université Paris Saclay – Inserm U1018	Co-Directeur de thèse

RESUME EN FRANÇAIS

Titre : Evaluation de la protection cardiovasculaire et rénale chez les sujets âgés atteints de maladie rénale chronique.

Mots clés : Maladie rénale chronique, vieillissement, maladie cardiovasculaire, maladie athéromateuse, cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, sous-utilisation médicamenteuse, inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Résumé : La maladie rénale chronique (MRC) touche 11% des adultes mais 30% des plus de 70 ans. La cohorte CKD REIN a inclus 3033 sujets atteints de MRC stades 3-4 en France (âge moyen 67 ans, 65% d'hommes) et a permis d'évaluer l'impact de l'âge sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV) associées à la MRC et la néphroprotection. La prévalence totale des MCV était de 48%, avec des prévalences similaires pour les MCV athéromateuse et non-athéromateuse dans chaque groupe d'âge, excepté chez les ≥ 85 ans chez qui la MCV non-athéromateuse prédominait. Chez les patients < 65 ans, 29% avaient au moins une MCV contre 75% des ≥ 85 ans. Un âge élevé était associé à une sous-utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (iSRA) [odds ratio ajusté (ORa) (IC95%)=0,39 (0,16-0,89) pour les patients ≥ 85 ans, comparés aux < 65 ans], des bêtabloquants [ORa=0,31 (0,19-0,53) pour les patients [75-84] ans] et des hypolipémiants [p de tendance=0,01] dans la cardiopathie ischémique, mais pas des médicaments antithrombotiques recommandés dans plusieurs MCV. Enfin, l'utilisation des iSRA était associée à une diminution du risque combiné de décès et de défaillance rénale [Hazard ratio (HR)=0,79 (0,64-0,98) avec score de propension, p d'interaction avec l'âge=0,56], mais pas au risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie [HR=0,73 (0,51-1,06), p d'interaction=0,14]. En conclusion, cette thèse a mis en évidence le poids des MCV chez les sujets âgés atteints de MRC et le hiatus entre les recommandations et la pratique dans leur traitement chez ces patients. Elle apporte également des éléments en faveur de l'utilisation des iSRA chez les sujets âgés atteints de MRC.

RESUME EN ANGLAIS

Title : Evaluation of cardiovascular and renal protection in the elderly with chronic kidney disease.

Key words : Chronic kidney disease, ageing, cardiovascular disease, atheromatous disease, coronary artery disease, stroke, atrial fibrillation, heart failure, medication underuse, renin angiotensin system inhibitors.

Abstract : Chronic kidney disease (CKD) prevalence is about 11% but rises up to 30% in people aged ≥ 70 years. We used data from the CKD REIN cohort study to assess the impact of age on the management of CKD-related cardiovascular disease (CVD) and renal protection. This study included 3033 patients with CKD stage 3-4 recruited in 40 French nephrology departments (mean age 67 years, 65% men). The overall prevalence of CVD was 48%, with similar prevalence ratio of atheromatous vs non-atheromatous CVD across age groups, except in patients aged ≥ 85 years where non-atheromatous CVD predominated. In patients aged < 65 years, 29% had at least one CVD as compared to 75% in those ≥ 85 years. Older age was associated with underuse of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors [adjusted odds ratio (aOR) (95% confidence interval) =0.39 (0.16-0.89) for patients aged ≥ 85 years, compared to those < 65 years], beta-blockers [aOR=0.31 (0.19–0.53) for age 75–84 years] and lipid-lowering therapy [p for trend=0.01] in coronary artery disease, but not of antithrombotic drugs as recommended in several CVD. Finally, use of RAS inhibitors was associated with a decrease in the combined risk of death or end-stage CKD [Hazard ratio (HR)=0.79 (0.64-0.98) with propensity score analysis, p for interaction with age =0.56] but not with the risk of hospitalization for acute kidney injury and hyperkalemia [HR=0.73 (0.51-1.06), p for interaction =0.14]. In conclusion, this thesis pointed out the burden of CVD affecting older CKD patients and the gap between guidelines and practices in the management of CVD in these patients. We also provide evidence for the use of RAS inhibitors in older CKD patients.

LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DE LA THESE

Articles publiés

- Cédric Villain, Marie Metzger, Christian Combe, Denis Fouque, Luc Frimat, Christian Jacquelinet, Maurice Laville, Serge Briançon, Julie Klein, Joost P Schanstra, Bruce M Robinson, Nicolas Mansencal, Bénédicte Stengel, Ziad A Massy, Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) Study Investigators, *Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease*, Nephrology Dialysis Transplantation 2018, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy277>
- Cédric Villain, Sophie Liabeuf, Marie Metzger, Christian Combe, Denis Fouque, Luc Frimat, Christian Jacquelinet, Maurice Laville, Serge Briançon, Ronald L Pisoni, Nicolas Mansencal, Bénédicte Stengel, Ziad A Massy, *Impact of age on cardiovascular drug use in patients with chronic kidney disease*, Clinical Kidney Journal 2019, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz063>

Communications orales

- Relative burden of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease in CKD patients : impact of age, *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association 2017 et Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation 2017*
- Sous-utilisation des médicaments à visée cardiovasculaire chez les sujets âgés en maladie rénale chronique, *Congrès International Francophone de Gériatrie et Gériatrie 2018*

Communications écrites

- Impact of age and glomerular filtration rate on cardiovascular drug use in CKD patients, *American Society of Nephrology Kidney Week 2017 et Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gériatrie 2017*

LABORATOIRE D'ACCUEIL

Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations

Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale UMR U1018

Équipe 5 - Rein et cœur (Épidémiologie et recherches translationnelles dans les maladies rénale et cardiovasculaire)

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 VILLEJUIF CEDEX

TABLE DES MATIERES

RESUME EN FRANÇAIS	3
RESUME EN ANGLAIS	4
LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DE LA THESE.....	5
LABORATOIRE D'ACCUEIL	6
TABLE DES MATIERES.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
I – INTRODUCTION.....	11
I – 1 – La maladie rénale chronique	11
<i>I – 1 – a – Définition et classification.....</i>	<i>11</i>
<i>I – 1 – b – Epidémiologie de la maladie rénale chronique</i>	<i>14</i>
<i>I – 1 – c – Progression de la maladie rénale chronique</i>	<i>19</i>
<i>I – 1 – d – Complications métaboliques de la maladie rénale chronique</i>	<i>21</i>
<i>I – 1 – e – Complications cardiovasculaires de la maladie rénale chronique.....</i>	<i>25</i>
I – 2 – Maladie rénale chronique et vieillissement	29
<i>I – 2 – a – Généralités sur le vieillissement.....</i>	<i>29</i>
<i>I – 2 – b – Vieillesse rénale.....</i>	<i>32</i>
<i>I – 2 – c – Maladie rénale chronique et syndromes gériatriques</i>	<i>38</i>
<i>I – 2 – d – Prise en charge de la maladie rénale chronique chez le sujet âgé.....</i>	<i>41</i>
I – 3 - Justification et objectifs de la thèse.....	45
II – OBJECTIF 1 : PREVALENCE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ATHEROMATEUSE ET NON-ATHEROMATEUSE SELON L'AGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RENALE CHRONIQUE	46
II – 1 – Contexte	46
II – 2 – Méthodes : la cohorte CKD REIN	49
II – 3 – Méthodes	52
II – 4 – Résultats	54
II – 5 – Discussion.....	70
III – OBJECTIF 2 : UTILISATION DES MEDICAMENTS A VISEE CARDIOVASCULAIRE SELON L'AGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RENALE CHRONIQUE	75
III – 1 – Contexte.....	75
III – 2 – Méthodes.....	78
III – 3 – Résultats	81
III – 4 – Discussion	89

IV – OBJECTIF 3 : EFFICACITE ET TOLERANCE DES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE SELON L’AGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RENALE CHRONIQUE	94
IV – 1 – Contexte	94
IV – 2 – Méthodes	97
IV – 3 – Résultats.....	102
IV – 4 – Discussion	110
V – DISCUSSION GENERALE.....	115
V – 1 – Principaux résultats	115
V – 2 – Implications.....	116
V – 3 – Perspectives de recherche	118
V – 4 – Forces et limites	120
V – 5 – Conclusion	121
VI – REFERENCES	123
ANNEXES.....	145

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire

ADL : activities of daily living

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIT : accident ischémique transitoire

ARA2 : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2

AVC : accident vasculaire cérébral

BIS : Berlin Initiative Study

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CKD EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Study equation

CKDopps : Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Pattern Study

CKD REIN : Cohorte Chronic Kidney Disease Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

DFG : débit de filtration glomérulaire

DOPPS : Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

EPO : érythropoïétine

FAS : Full Age Spectrum

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : high density lipoprotein

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IADL : instrumental activities of daily living

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : index de masse corporelle

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

IPTW : Inverse Probability of Treatment Weighting

IRA : insuffisance rénale aigue

IRT : insuffisance rénale terminale

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

LDL : low density lipoprotein

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease Study equation

MMSE : mini-mental state examination

MRC : maladie rénale chronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

PTH : parathormone

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SRA : système rénine-angiotensine

I – INTRODUCTION

I – 1 – La maladie rénale chronique

I – 1 – a – Définition et classification

Depuis 2002, la maladie rénale chronique (MRC) est définie par la persistance d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 ml/min/1,73m² et/ou la présence de marqueurs de maladie rénale (microalbuminurie, hématurie, leucocyturie, tubulopathie, anomalie morphologique sur un examen d'imagerie ou anomalie histologique) pendant plus de trois mois, d'après les recommandations internationales.(1,2) L'insuffisance rénale terminale (IRT) correspond à un DFG estimé <15 ml/min/1,73m² et où un traitement de suppléance de la fonction rénale doit être envisagé (transplantation rénale, hémodialyse ou dialyse péritonéale). La classification de la MRC selon le DFG d'après les critères des recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) est donnée dans le Tableau 1. La classification selon le degré de protéinurie est donnée dans le Tableau 2.(2) La classification selon le DFG a été reprise dans les recommandations françaises.(3)

Tableau 1 – Classification de la maladie rénale chronique selon le débit de filtration glomérulaire estimé d'après les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 (d'après (2))

Catégorie	DFG (ml/min/1,73m²)	Dénomination
G1	≥ 90	Normal ou élevé
G2	60-89	Légèrement diminué
G3a	45-59	Légèrement à modérément diminué
G3b	30-44	Modérément à sévèrement diminué
G4	15-29	Sévèrement diminué
G5	< 15	Défaillance rénale

Tableau 2 – Classification de la maladie rénale chronique selon l’albuminurie d’après les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 (d’après (2))

Catégorie	Ratio albuminurie/créatininurie			Dénomination
	Albuminurie (mg/24h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normale à légèrement augmentée
A2	30-300	3-30	30-300	Modérément augmentée
A3	> 300	> 30	> 300	Sévèrement augmentée

Le DFG est considéré comme le marqueur de fonction rénale le plus global car il est corrélé au nombre de néphrons fonctionnels.(4,5) Il peut être mesuré par des techniques complexes nécessitant l’injection d’un marqueur exogène éliminé uniquement par filtration glomérulaire avec mesure des concentrations de ce marqueur dans les urines et/ou le sang afin d’en déduire la filtration glomérulaire. Ces méthodes de référence (inuline, Chrome-EDTA, Iohexol, ...) ne sont pas utilisables en pratique courante et le débit de filtration glomérulaire est le plus souvent estimé à partir d’équations utilisant le dosage de créatinine sérique.(6) La créatinine est issue du métabolisme de la créatine au niveau musculaire et est éliminée par le rein, principalement par filtration glomérulaire.(5) Plusieurs équations d’estimation du DFG ont été développées.(6) La première, l’équation de Cockcroft et Gault, n’estimait non pas le DFG mais la clairance de la créatinine, qui est elle-même une approximation de la filtration glomérulaire, du fait de la sécrétion tubulaire de la créatinine.(7) D’autres formules plus précises ont vu par la suite le jour. Les formules Modification of Diet in Renal Disease Study equation (MDRD) et Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Study equation (CKD EPI) ont montré des performances supérieures dans l’estimation du DFG mais également dans la prédiction des risques liés à la MRC, en comparaison avec la formule de Cockcroft et Gault.(8–11) Plusieurs techniques de dosage de la créatinine sérique sont actuellement disponibles. En France, d’après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), il est actuellement recommandé d’estimer le DFG par l’équation CKD EPI, en utilisant un dosage de créatinine réalisé par méthode enzymatique traçable à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique.(3)

Les premières définitions consensuelles de la MRC se sont basées sur le DFG estimé.(12) La prise en compte de la protéinurie dans les classifications de la MRC est récente et n’a en outre pas été reprise dans les recommandations françaises.(12) Elle est liée aux données

épidémiologiques retrouvant une augmentation du risque de décès, notamment de cause cardiovasculaire, ou d'IRT avec la baisse du DFG mais également avec l'augmentation de la protéinurie, et ce indépendamment du DFG et des autres facteurs de risque cardiovasculaire (Figures 1 et 2).(13–16)

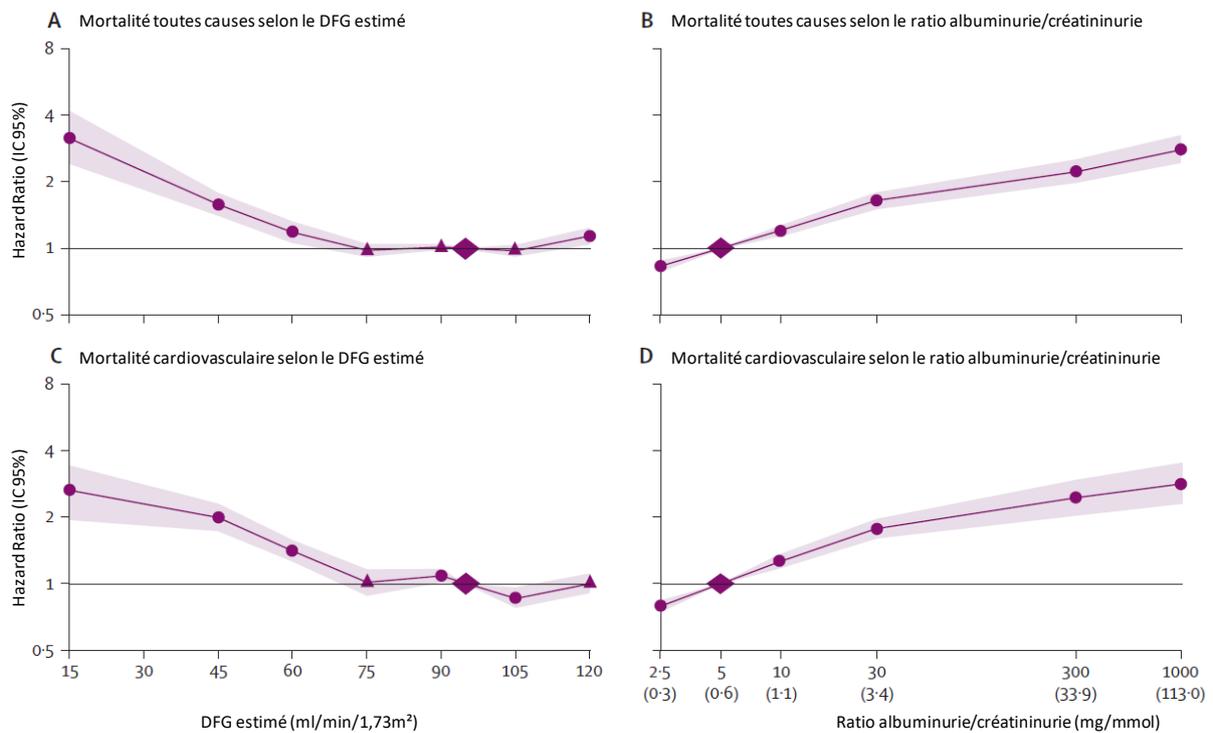


Figure 1 – Hazard ratios et intervalles de confiance à 95% de mortalité toutes causes et de mortalité cardiovasculaire selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé et le ratio albuminurie/créatininurie (modèles ajustés sur le DFG estimé, le ratio albuminurie/créatininurie, l'âge, le sexe, l'ethnie, les antécédents de maladie cardiovasculaire, la pression artérielle, le diabète, le tabagisme et le cholestérol ; les triangles représentent les Hazard Ratios non significativement différents de la catégorie de référence et les ronds les Hazard Ratios significativement différents ; d'après (13)).

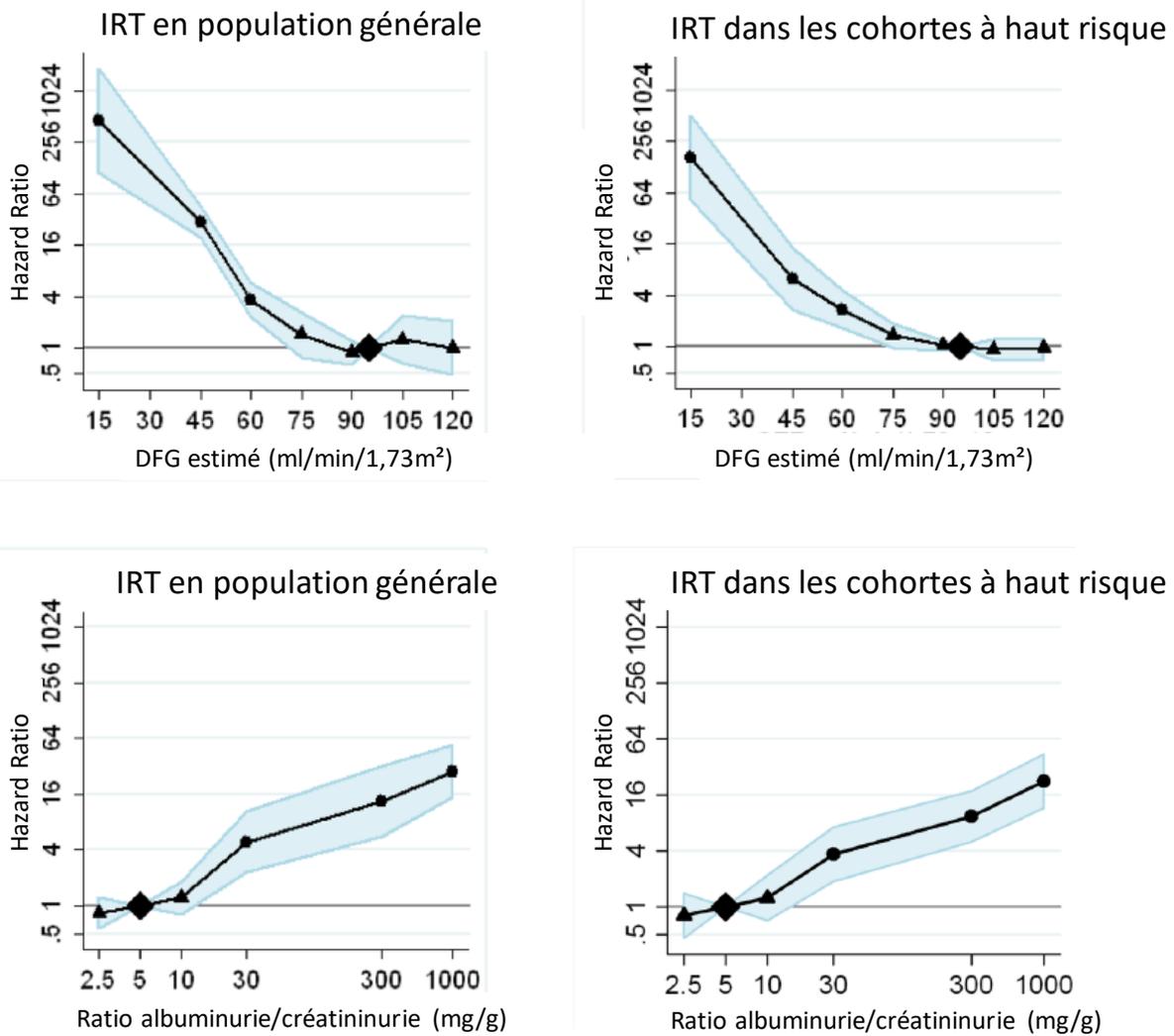


Figure 2 – Hazard Ratios et intervalle de confiance à 95% d’insuffisance rénale terminale (IRT) selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé et le ratio albuminurie/créatininurie (ajustés sur le DFG estimé, le ratio albuminurie/créatininurie, l’âge, le sexe et les facteurs de risques cardiovasculaires ; les cohortes à haut risque incluait des patients hypertendus ou diabétiques ou ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ; les triangles représentent les Hazard Ratios non significativement différents de la catégorie de référence et les ronds les Hazard Ratios significativement différents ; d’après (15))

I – 1 – b – Épidémiologie de la maladie rénale chronique

La prévalence standardisée sur l’âge de la MRC tous stades confondus est de 10,4% chez les hommes et 11,8% chez les femmes, ce qui représente environ 500 millions de personnes dans

le monde.(17) La prévalence de la MRC est variable selon les pays.(17–19) La prévalence standardisée sur l'âge de la MRC stades 3 à 5 par pays est montrée dans la Figure 3.(20) Elle est de 8,6% chez les hommes et 9,6% chez les femmes dans les pays à hauts revenus et de 10,6% chez les hommes et 12,5% chez les femmes dans les pays à revenus moyens ou faibles.(17) En Europe, la prévalence de la MRC stades 1 à 5 varie entre 3,3% et 17,3% et celle de la MRC stades 3 à 5 entre 1,0% et 5,9%.(18) La prévalence de la MRC est de 10,8% en Chine et de 14,8% aux Etats-Unis.(21,22) Elle est fortement liée à l'âge des populations, la MRC étant plus fréquente chez les sujets âgés. En France, les données disponibles sont issues de la cohorte des Trois Cités retrouvant une prévalence de la MRC tous stades confondus de 27,9% dans une population de patients âgés de 65 ans et plus, et de l'étude MONA LISA qui retrouvait une prévalence de la MRC stades 3 à 5 de 8,2% dans une population de patients âgés de 35 à 75 ans. (23,24)

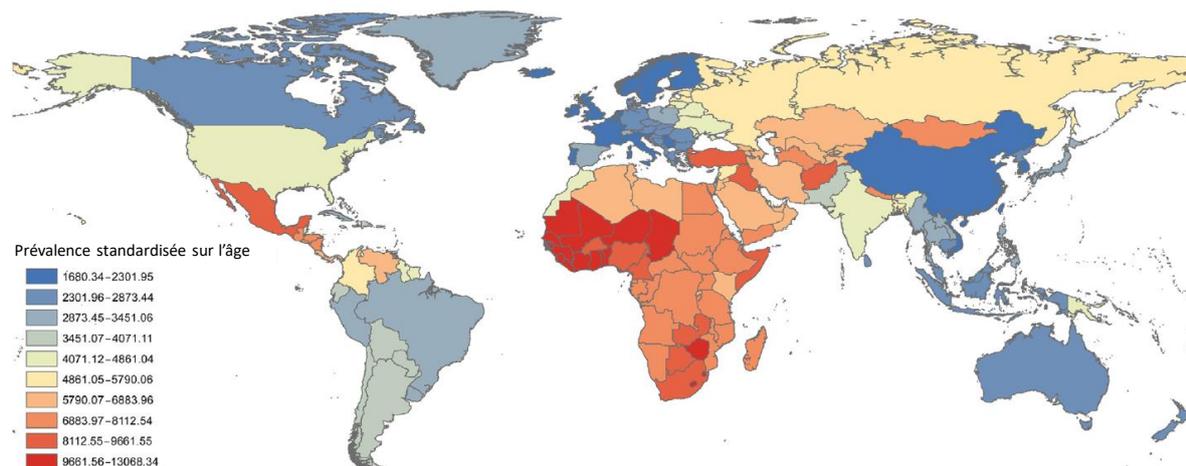


Figure 3 – Prévalence standardisée sur l'âge de la maladie rénale chronique stades 3 à 5 dans le monde (pour 100 000 habitants ; d'après (20)).

Le diabète est la cause de la MRC dans 30 à 50% des cas et l'hypertension artérielle (HTA) dans 10 à 25% des cas.(25) Les autres causes fréquentes sont représentées par les glomérulopathies, les sténoses des artères rénales, les causes infectieuses, urologiques et génétiques, avec en premier lieu la polykystose rénale autosomique dominante.(25) Si la prévalence de la MRC est fortement liée à la prévalence du diabète et de l'HTA, ces facteurs ne sont pas les seuls facteurs explicatifs des variations de prévalence de la MRC.(18) D'autres facteurs de variabilité ont été avancés comme les habitudes alimentaires, le tabagisme, le niveau

socio-économique, des facteurs génétiques, les politiques de santé publique, mais également l'hétérogénéité dans les méthodes de dosage des biomarqueurs de MRC.(18)

Par rapport à la MRC non dialysée, les données épidémiologiques sont plus robustes en ce qui concerne l'IRT, notamment du fait de l'existence de registres de patients en IRT dans de nombreux pays. Ces registres ne comptabilisent cependant que les patients ayant une IRT traitée, or l'accès aux soins pour cette maladie n'est pas généralisé dans tous les pays, ce qui aboutit à une sous-estimation de la problématique représentée par l'IRT au niveau mondial.(26) L'incidence de l'IRT traitée est restée stable dans la plupart des pays à haut revenus sur les 15 dernières années.(26) Celle-ci a cependant légèrement augmenté en France durant cette période.(27) Les Etats-Unis comptent parmi les pays ayant la plus forte incidence de l'IRT traitée (378 par millions d'habitants par an, contre 165 en France). Il existe des variations importantes d'incidence selon les pays (Figure 4).(26) En revanche la prévalence n'a cessé d'augmenter dans la plupart des pays du fait de l'allongement de l'espérance de vie des patients traités pour une IRT. Entre 2002 et 2015, la prévalence de l'IRT traitée a augmenté en moyenne de 47% dans les pays ayant fourni leurs données au registre américain United States Renal Data System.(26) En 2015, la prévalence de l'IRT traitée était de 2138 patients par millions d'habitants aux Etats-Unis et de 1237 patients par millions d'habitants en France.(26) La dialyse est la modalité de suppléance rénale la plus utilisée au monde, principalement par hémodialyse, mais les pays développés ont une proportion de patients traités par transplantation rénale plus importante que les pays à revenus faibles ou moyens (Figure 5).(26)

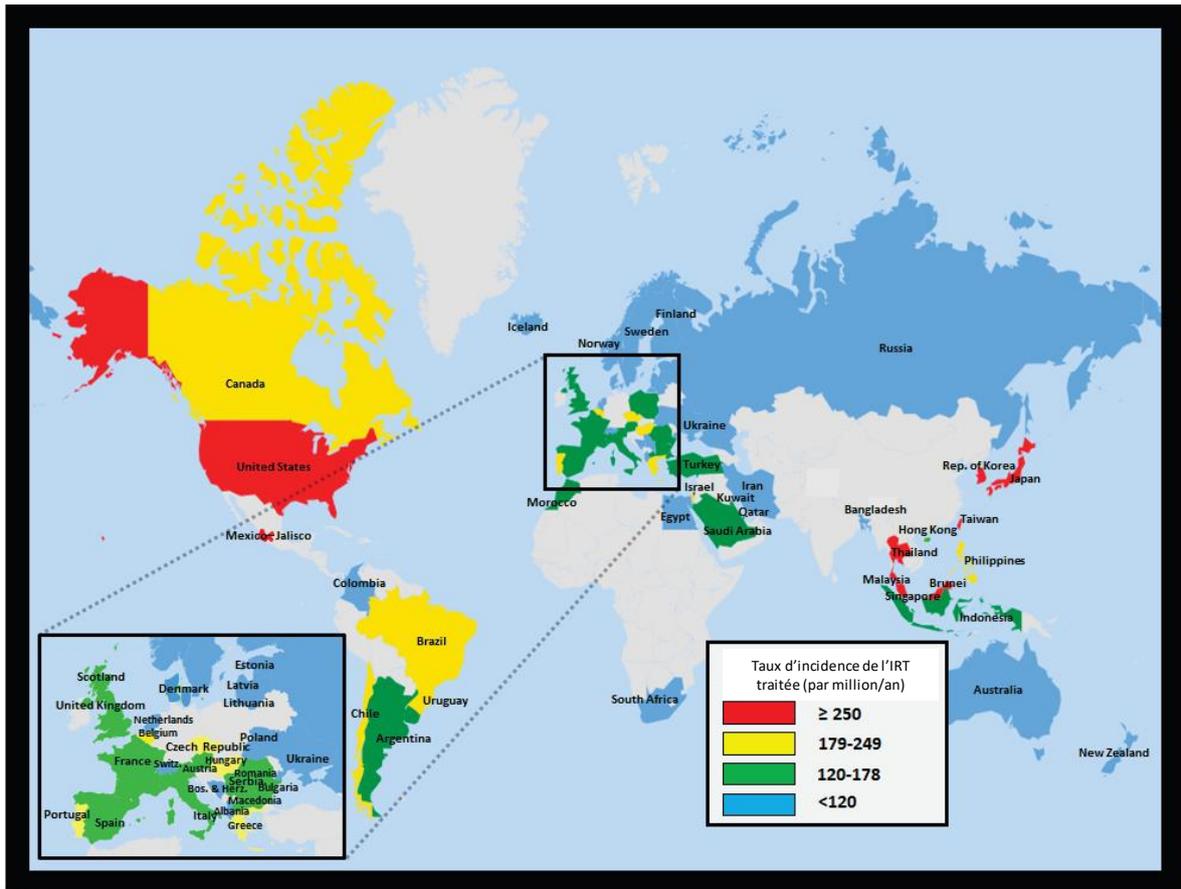


Figure 4 – Variations géographiques du taux d'incidence de l'insuffisance rénale terminale (IRT) traitée (en patients/millions d'habitants/an) par pays en 2015 (d'après (26)).

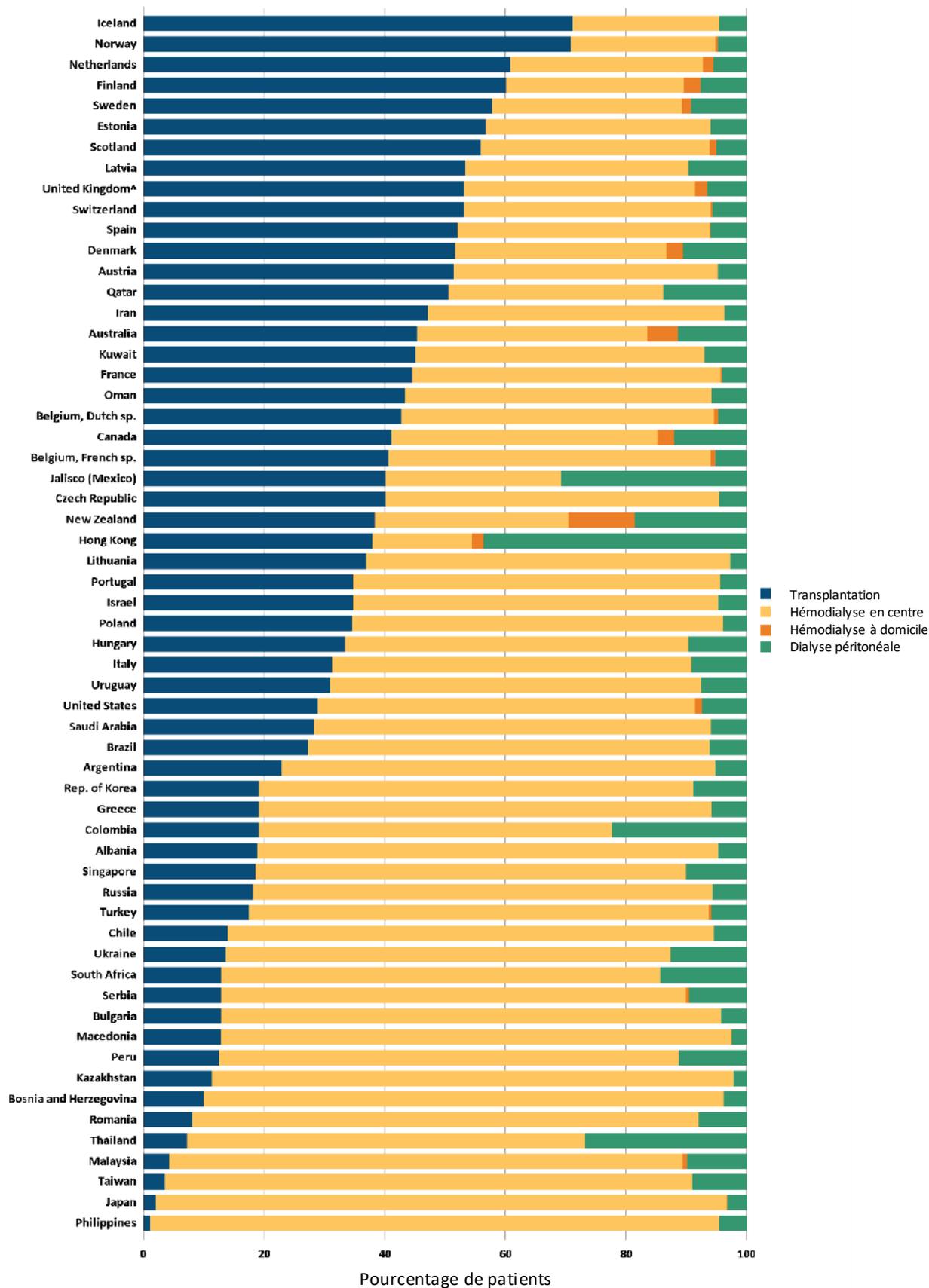


Figure 5 – Pourcentage et distribution du type de modalité de prise en charge de l’insuffisance rénale terminale traitée par pays en 2015 (d’après (26)).

La MRC est associée à une augmentation du risque de décès. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 860 000 décès étaient attribuables à la MRC en 2012, soient 1,5% des décès au monde.(25) De plus, les coûts de santé liés à la prise en charge de la MRC sont considérables.(28) Beaucoup de pays développés dépensent 2 à 3% du budget santé national pour la prise en charge de l'IRT, alors que les patients en IRT représentent 0,02 à 0,03% de la population générale.(29) Cependant, les patients ayant une MRC stades 1 à 4 étant beaucoup plus nombreux que les patients au stade d'IRT, et ceux-ci ayant de nombreuses comorbidités, les coûts de santé liés à leur prise en charge sont encore plus importants : 60 milliards de dollars pour les patients ayant une MRC stade 1-4 contre 25 milliards de dollars pour les patients en IRT aux Etats-Unis.(29) En outre, moins de 15% des patients atteints de MRC ont connaissance de leur maladie en population générale.(19,21,30) Les études épidémiologiques montrent qu'un nombre important de patients n'ont également pas connaissance du fait d'être diabétique ou hypertendu, le diabète et l'HTA étant les principales étiologies de MRC.(19,22) La méconnaissance du diagnostic de MRC est en outre associée à une augmentation du risque d'IRT et de décès.(30) Des efforts considérables doivent être menés dans des politiques de prévention et de dépistage de la MRC afin de limiter la morbi-mortalité en rapport et, potentiellement, les coûts de santé associés, même si peu de données médico-économiques solides sont actuellement disponibles pour étayer l'intérêt de telles politiques.(29,31)

I – I – c – Progression de la maladie rénale chronique

Les débuts de la Néphrologie en tant que spécialité durant les années 1960 se sont principalement intéressés au traitement de suppléance de l'IRT et de l'insuffisance rénale aigue (IRA).(12) Au fur et à mesure du développement de la spécialité, les néphrologues se sont intéressés aux stades plus précoces de la MRC, l'objectif étant de ralentir, voire de stopper la baisse progressive du DFG jusqu'au stade d'IRT.(12)

La progression de la MRC est fortement liée à la maladie causale de la MRC. Certaines causes de MRC peuvent bénéficier de traitements spécifiques (glomérulopathies, polykystose rénale autosomique dominante, ...). Indépendamment de l'existence de traitements spécifiques, la MRC ne progresse pas de la même manière selon la maladie causale. Ainsi une MRC survenue dans un contexte de cancer ou après un épisode d'IRA progresse plus rapidement vers l'IRT qu'une néphropathie diabétique ou hypertensive.(32)

Hormis la cause de la MRC et de ses potentiels traitements spécifiques, un certain nombre de facteurs ont été identifiés comme associés à la progression de la MRC comme l’hypertension artérielle, la protéinurie, le tabagisme, l’utilisation de médicaments néphrotoxiques, les maladies cardiovasculaires ou des facteurs génétiques (Tableau 3).(15,33–35) La correction de certains de ces facteurs permet de ralentir la progression de la MRC. Il s’agit notamment du contrôle de l’hypertension artérielle, du contrôle d’un diabète, du contrôle de la protéinurie par les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), de la correction d’une acidose métabolique par apports de bicarbonate.(33,36–39) Des scores de prédiction du risque d’atteindre le stade d’IRT ont été créés, notamment par Tangri et al.(40) Ce score inclut 4 variables : l’âge, le sexe, le DFG estimé, la protéinurie. Une deuxième version à 8 variables existe qui inclut également : la calcémie, la phosphatémie, l’albuminémie et la réserve alcaline.(40) Les deux versions ont montré d’excellentes performances dans la prédiction du risque d’IRT dans des populations variées.(41)

Tableau 3 – Principaux facteurs de progression de la maladie rénale chronique (MRC ; d’après (33))

<i>Facteurs néphrologiques</i>
Persistance de la maladie causale de la MRC
Non contrôle de la pression artérielle
Protéinurie
Obstacle ou infection des voies urinaires
Réduction néphronique congénitale ou acquise, petit poids de naissance
<i>Comorbidités</i>
Diabète
Dyslipidémie
Obésité
Anémie
<i>Facteurs comportementaux</i>
Consommation importante d’antalgiques ou de néphrotoxiques
Alimentation riche en protides
Tabagisme

L'objectif de la prise en charge néphrologique des patients atteints de MRC est bien évidemment de ralentir la progression de la MRC mais également de préparer le patient au stade d'IRT. Cela passe entre autres par l'information du patient, notamment sur les différents types de traitement de suppléance, le soutien psychologique, la préservation du capital veineux en vue de la création d'une fistule artérioveineuse d'hémodialyse.(42)

I – 1 – d – Complications métaboliques de la maladie rénale chronique

La MRC, notamment aux stades 3 à 5, est associée à de nombreuses complications (Tableau 4). Avec la baisse progressive du DFG apparaissent les complications métaboliques de la MRC avec en premier lieu l'anémie, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique. Ces complications sont d'autant plus fréquentes et sévères que le DFG est bas (Figure 6).(43)

Tableau 4 – Principales complications de la maladie rénale chronique (HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; d’après (25)).

Complications métaboliques

Anémie
Anomalies du métabolisme phosphocalcique
Acidose métabolique
Hyperkaliémie
Altérations des fonctions plaquettaires
Dysfonction du système immunitaire
Inflammation

Complications cardiovasculaires

HTA
Anomalies du bilan hydro-sodé (œdèmes)
Maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, AVC, ...)

Autres complications

Cancer
Troubles digestifs
Troubles cognitifs
Dénutrition protéino-énergétique
Asthénie
Altération de la qualité de vie

DFG mesuré (mL/min/1.73m²)

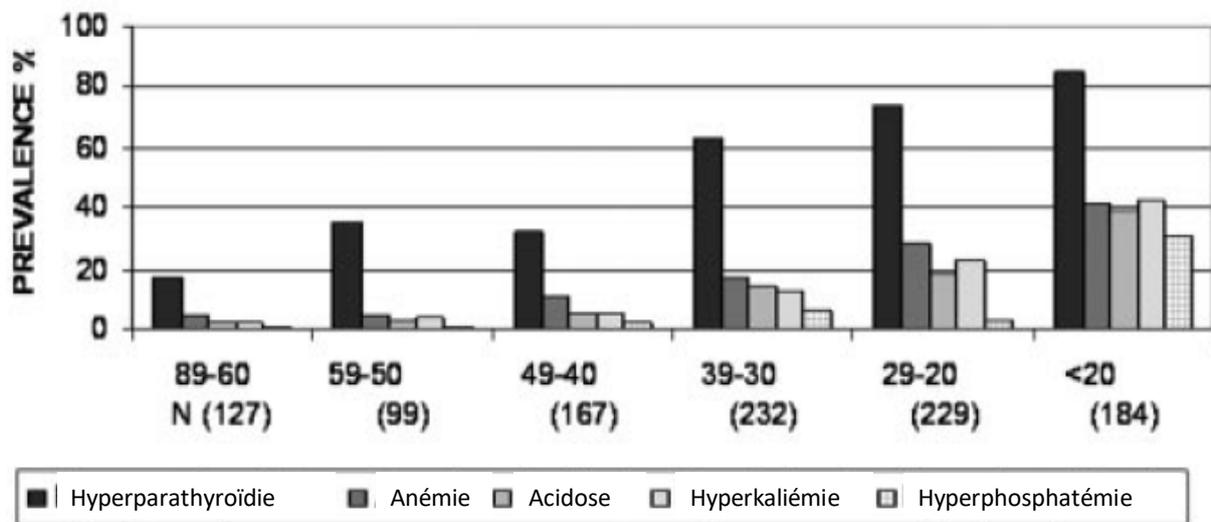


Figure 6 – Prévalence des complications métaboliques de la maladie rénale chronique selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré (hyperparathyroïdie définie par une parathormone > 60 pg/ml ou un traitement par vitamine D active ; anémie définie par une hémoglobine < 11 g/dl ou l'utilisation d'érythropoïétine recombinante ; acidose définie par un taux de bicarbonates sériques < 22 mmol/l ou une supplémentation en bicarbonates ; hyperkaliémie définie par une kaliémie > 5 mmol/l ou un traitement par résines échangeuses d'ions ; hyperphosphatémie définie par une phosphatémie > 1,38 mmol/l ou un traitement par chélateur du phosphore ; d'après (43))

L'anémie associée à la MRC est liée à une diminution de la synthèse rénale d'érythropoïétine (EPO), nécessaire à la croissance et à la différenciation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse, mais également à une diminution de la durée de vie des globules rouges, une carence martiale fréquente et une incapacité de l'organisme à utiliser le fer en cas de MRC.(44) L'existence d'une anémie chez les patients atteints MRC est associée à une augmentation de la morbi-mortalité notamment cardiovasculaire.(45) La prise en charge de l'anémie liée à la MRC passe par la correction d'une carence martiale et l'administration d'EPO recombinante.(44) Toutefois, la normalisation des taux d'hémoglobine n'est pas recommandée dans cette population car elle a été montrée associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).(44)

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont liées à la diminution de l'excrétion rénale de phosphate et à un défaut d'activation de la 25-OH vitamine D en 1,25-OH vitamine D par la 1 α -hydroxylase rénale.(46) Elle réalise un tableau d'hyperparathyroïdie secondaire avec une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une élévation de la parathormone (PTH).(46) Ces anomalies sont responsables d'une fragilité osseuse par différents mécanismes : diminution du volume osseux, déminéralisation osseuse et/ou anomalie du remodelage osseux.(47) Ainsi, les patients atteints de MRC ont un risque fracturaire entre 2 et 14 fois supérieur à celui de la population générale et ce d'autant plus que le DFG est bas, les fractures étant elles-mêmes sources de morbidité et d'une augmentation du risque de décès.(47) Peu de données sont actuellement disponibles pour des interventions thérapeutiques permettant de diminuer le risque fracturaire lié aux anomalies du métabolisme phosphocalcique dues à la MRC.(47) En outre, les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont également associées à la survenue de calcifications vasculaires et des valves cardiaques, mais aussi impliquées dans la survenue d'une hypertrophie ventriculaire gauche.(47,48)

La diminution du DFG est associée à une moindre capacité du rein à excréter de l'ammoniaque et à réabsorber le bicarbonate aboutissant ainsi à une acidose métabolique.(39) L'acidose métabolique de la MRC est associée à un déclin plus rapide du DFG en accélérant la fibrose rénale, à une augmentation du catabolisme protidique au niveau musculaire, à une moindre synthèse d'albumine, à une fragilité osseuse, à une augmentation de l'inflammation systémique et à une augmentation de la mortalité.(39) La correction de l'acidose en ciblant un taux de bicarbonates sériques > 22 mmol/l, notamment par apports de bicarbonate de sodium, est associée à une moindre progression de la MRC, à une diminution de la fragilité osseuse et du catabolisme musculaire.(39)

L'hyperkaliémie est une complication métabolique de la MRC potentiellement létale du fait des troubles du rythme cardiaque qu'elle peut engendrer.(49) Elle est associée à une surmortalité.(49) L'augmentation du risque de décès associée à l'hyperkaliémie est corrélée à l'importance de l'élévation de la kaliémie mais aussi à sa rapidité d'installation et à sa durée.(50) Elle est en outre associée à une augmentation du risque de mort subite chez les patients traités par hémodialyse chronique.(50) Elle est liée à la baisse de l'excrétion urinaire du potassium du fait de la MRC mais également à l'utilisation large de inhibiteurs du SRA dans cette population, à l'acidose métabolique liée à la MRC, aux dysfonctions tubulaires intervenant dans la régulation du bilan du potassium, ainsi qu'à la fréquence de certaines comorbidités comme le diabète qui représente un facteur favorisant.(49) La survenue d'une hyperkaliémie

nécessite parfois l'arrêt définitif d'un traitement par inhibiteurs du SRA dont les patients en MRC pourraient potentiellement bénéficier, notamment pour la protection rénale et cardiovasculaire.(49)

I – 1 – e – Complications cardiovasculaires de la maladie rénale chronique

L'HTA est étroitement liée à la MRC. Elle représente à la fois une des causes les plus fréquentes de MRC, mais aussi une de ses complications fréquentes et un de ses principaux facteurs de progression.(29) Ceci est lié au fait que la MRC interfère avec les mécanismes de régulation du bilan sodé, est associée à une activation du système nerveux sympathique et du SRA, ce qui altère les mécanismes de régulation de la pression artérielle en cas de MRC.(51) Les patients à risque d'HTA partagent de nombreuses caractéristiques avec les patients à risque de MRC (âge avancé, surpoids ou obésité, diabète, maladies cardiovasculaires).(51) La prévalence de l'HTA chez les patients atteints de MRC est estimée entre 67 et 92% et augmente avec l'âge.(29,51) Elle est plus fréquente aux stades avancés de la MRC, touchant 70 à 80% des patients atteints de MRC stades 3-4.(4) La MRC est également associée à l'HTA résistante et au non-contrôle de l'HTA.(29)

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les patients atteints de MRC. Elles représentent 58 à 71% des causes de décès chez les patients en IRT contre 22 à 27,5% chez les patients ayant une fonction rénale normale (Figure 7).(52) Il a été montré qu'un patient dialysé de 30 ans présentait un risque de décès d'origine cardiovasculaire similaire à celui d'une personne de 80 ans issue de la population générale (Figure 8).(53) Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 chez les patients atteint de MRC stade 3 et par 3 chez les patients atteint de MRC stade 4.(52) On note une fréquence des maladies cardiovasculaires liées à l'athérome (cardiopathie ischémique, AVC, artérite des membres inférieurs) mais également non liées à l'athérome [arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), insuffisance cardiaque, valvulopathie] d'autant plus élevée que le DFG est bas.(52,54,55) Le risque cardiovasculaire est augmenté même avec des diminutions minimales du DFG et il est également observé une augmentation du risque cardiovasculaire avec l'augmentation de la protéinurie (Figure 1).(13,16) Ce phénomène est lié à une forte prévalence des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse traditionnels (HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie) chez les patients atteints de MRC mais également à des facteurs de risque dits

non-conventionnels, spécifiques de la MRC, comme les anomalies du métabolisme phosphocalcique via les calcifications vasculaires, l'inflammation chronique, le stress oxydant, l'anémie et les toxines urémiques qui vont également favoriser les maladies cardiovasculaires non-athéromateuses (Tableau 5).(56–58) La MRC est en outre souvent associée à une sévérité plus importante des maladies cardiovasculaires. Elle est notamment associée à une augmentation du risque embolique en cas d'ACFA mais également du risque de saignement associé à l'utilisation des anticoagulants oraux dans cette même pathologie et à une augmentation du risque de décès après un syndrome coronarien aigu.(54,59,60) Comme pour l'HTA, les maladies cardiovasculaires sont également associées à un risque accru de développer une MRC.(29,34,54,60)

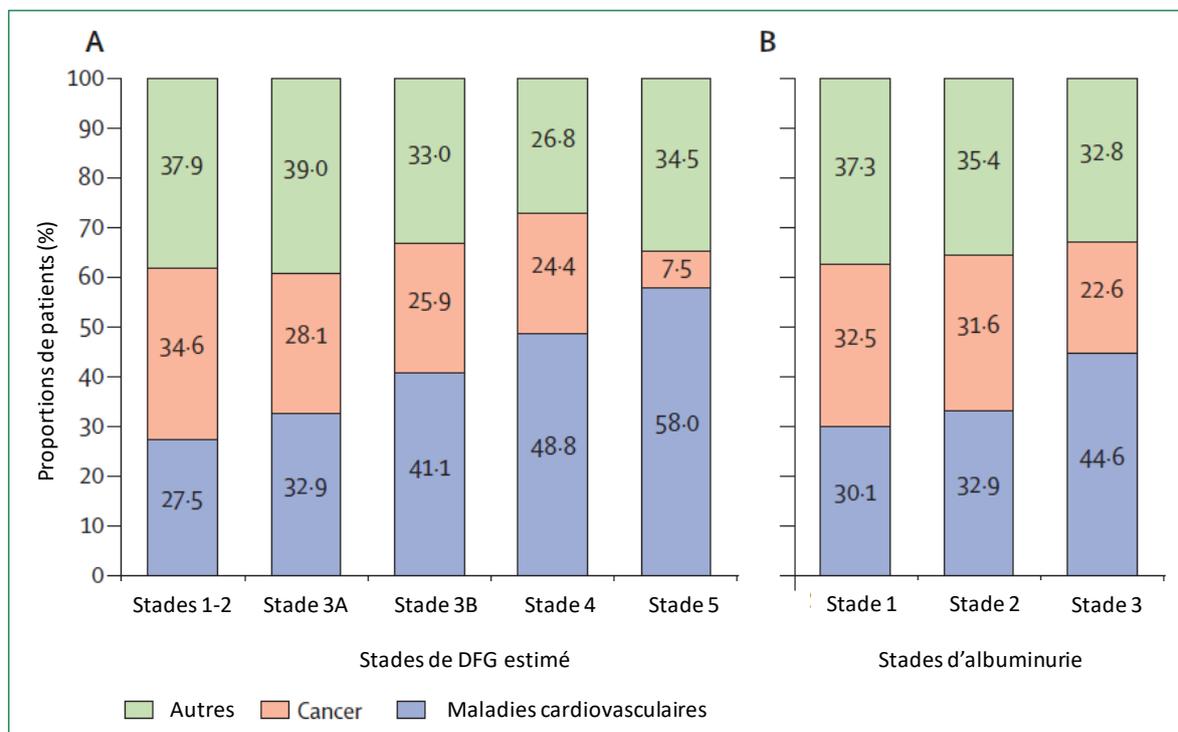


Figure 7 – Causes de décès selon le stade de déficit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (A) et le stade d'albuminurie (B) (données canadiennes ; d'après (52))

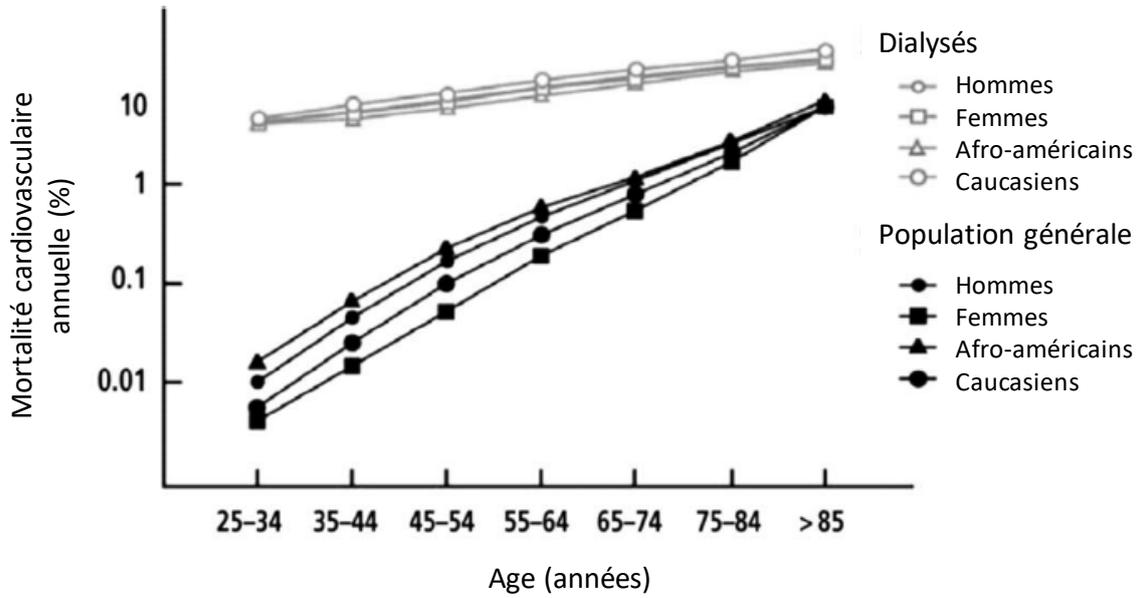


Figure 8 – Mortalité cardiovasculaire annuelle chez les patients dialysés et en population générale selon l'âge, le sexe et l'ethnie (données américaines ; d'après (53))

Tableau 5 – Facteurs de risque d’athérosclérose chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC ; d’après (56))

Facteurs de risque traditionnels

Age
Sexe masculin
Diabète
Tabagisme
HTA
Dyslipidémie
Hyperhomocystéinémie
Inflammation
Stress oxydatif

Facteurs de risque liés à la MRC

Anémie
Activation du système nerveux sympathique
Augmentation de l’inflammation et du stress oxydatif
Glycation des protéines
Dysfonction endothéliale
Troubles de l’hémostase
Anomalies du métabolisme phosphocalcique
Dénutrition protéino-énergétique

Des stratégies thérapeutiques ont montré leur efficacité pour diminuer le risque d’évènements cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC, notamment les mesures habituelles de néphroprotection et l’utilisation d’hypolipémiants.(29,52,61) Cependant, l’impact de la prise en charge des facteurs de risque non-conventionnels, liés à la MRC, sur la prévention cardiovasculaire n’a pas été démontré à ce jour.(52) En outre, les patients atteints de MRC et de maladie cardiovasculaire sont moins souvent traités de manière optimale que les patients atteints de maladie cardiovasculaire mais pas de MRC.(52) Par ailleurs, le niveau de preuve concernant les traitements des maladies cardiovasculaires est souvent moins élevé chez les patients atteints de MRC stades 3 à 5 car ceux-ci sont souvent exclus des essais thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires et peu d’essais cliniques ont été réalisés spécifiquement dans des populations atteintes de MRC.(25,62,63) Il est estimé que 75% des essais cliniques en

général excluent les patients atteints de MRC.(25) Or les modifications pharmacocinétiques liées à la MRC entraînant un risque iatrogène accru, ainsi que les différentes interactions médicamenteuses chez des patients souvent polyopathologiques peuvent influencer la balance bénéfico-risque liée à l'utilisation d'un médicament dans cette population.(64) Les résultats des essais cliniques réalisés en population non atteinte de MRC ne peuvent donc pas être extrapolés à la population des patients atteints de MRC.(25) Ainsi, aucun essai clinique n'a à ce jour démontré l'intérêt du traitement anticoagulant en cas d'ACFA chez les patients ayant une MRC stade 4-5.(54,57) Cependant, des données d'efficacité chez les patients atteints de MRC d'autres traitements habituellement utilisés dans les maladies cardiovasculaires existent, notamment dans la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque.(57,59,65–68)

I – 2 – Maladie rénale chronique et vieillissement

I - 2 – a – Généralités sur le vieillissement

Le vieillissement correspond aux changements de l'organisme qui se produisent au cours de la vie de l'être humain.(69) Il est le résultat de l'interaction entre un organisme avec un patrimoine génétique et des facteurs environnementaux.(69) Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le vieillissement (raccourcissement des télomères, stress oxydant, modification du système immunitaire, existence de gènes de la sénescence, altération de l'ADN...) mais aucune théorie du vieillissement n'a, à ce jour, réussi à toutes les intégrer dans une théorie unificatrice.(69) Il touche l'ensemble des individus et l'ensemble des organes du corps humain. On note cependant une forte hétérogénéité inter-individuelle mais aussi intra-individuelle, les organes d'un même individu pouvant être atteints différemment par le vieillissement dit « physiologique », c'est-à-dire en l'absence de maladie surajoutée (Tableau 6).(70) Le vieillissement de l'ensemble des organes favorise la survenue de nombreuses maladies chroniques.(70) L'âge se caractérise par l'accumulation de ces pathologies chroniques, aboutissant à la polyopathie, classiquement définie par la présence simultanée d'au moins deux maladies chroniques chez un même individu.(71) Dans une population écossaise, 11,3% des patients âgés de 25 à 44 ans présentent deux maladies chroniques ou plus contre 81,5% des plus de 85 ans (Figure 9).(72)

Tableau 6 – Principales conséquences du vieillissement humain dit « physiologique » par organe ou système (d’après (70)).

Organe/système	Conséquence du vieillissement
Système nerveux	Diminution du poids du cerveau et du nombres de neurones Diminution du temps de réaction Altérations modérées de la mémoire immédiate
Système cardiovasculaire	Augmentation de la masse cardiaque et de l’épaisseur des parois ventriculaires avec altération de la diastole ventriculaire Diminution de la fréquence cardiaque maximale Diminution de la compliance artérielle
Appareil respiratoire	Diminution de la capacité ventilatoire, de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, de la pression partielle en oxygène
Appareil locomoteur	Diminution de la masse musculaire et osseuse Altération des cartilages articulaires
Appareil digestif	Diminution de l’acidité gastrique Difficulté d’exonération des selles
Peau et phanères	Altération de l’élasticité, amincissement et sécheresse cutanés Ongles cassants Diminution du nombre de mélanocytes au niveau des follicules pileux, alopecie chez l’homme
Immunité	Altération de l’immunité cellulaire
Vision et audition	Diminution de l’acuité visuelle, de la sensibilité aux contrastes, du champ visuel Sécheresse oculaire Presbytie Presbyacousie
Composition corporelle	Augmentation de la masse grasse Diminution de la masse maigre

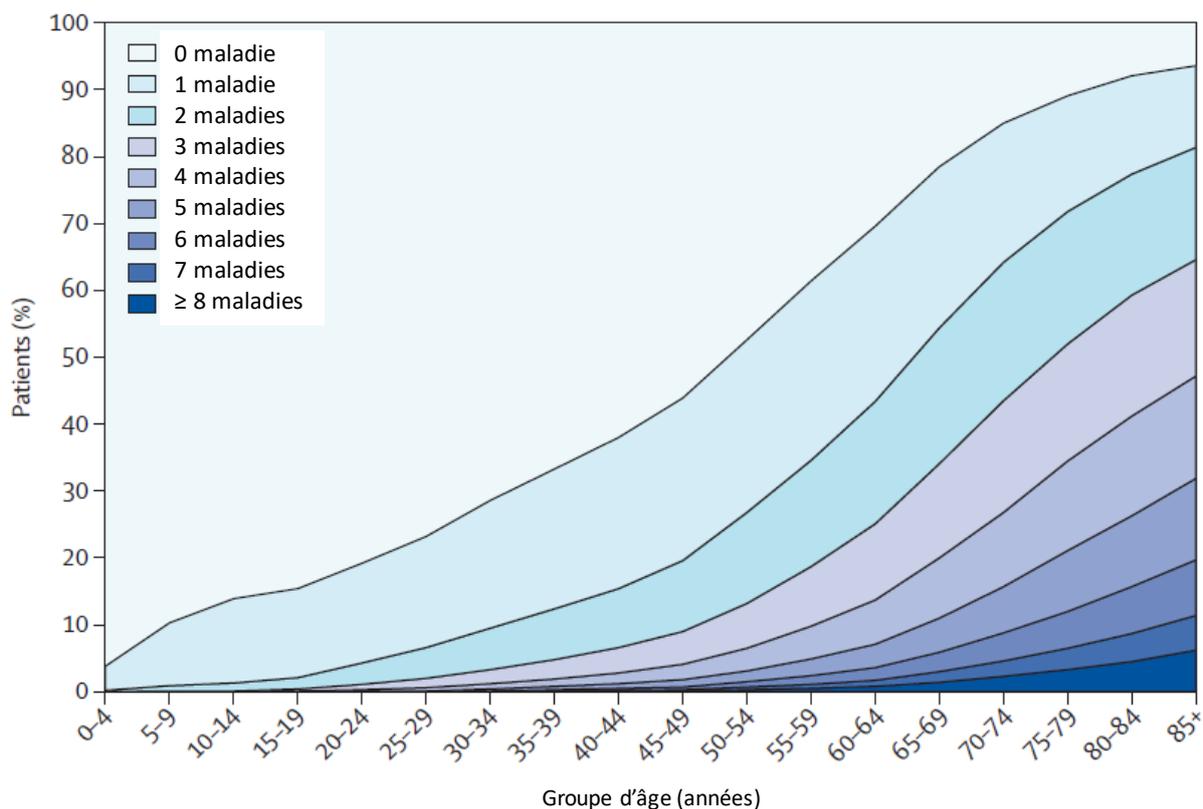


Figure 9 – Nombre de maladies chroniques par groupe d'âge (données écossaises ; d'après (72)).

Au niveau populationnel, le vieillissement actuellement observé dans les pays à haut revenus est plus en rapport avec un allongement de l'espérance de vie qu'avec la baisse de la natalité.(70) En France, le nombre de centenaires dans la population était de 20 000 au début des années 2000 et il est estimé qu'il sera de 150 000 en 2050.(70) L'espérance de vie à la naissance est actuellement de l'ordre de 85 ans chez les femmes et 79 ans chez les hommes.(73) Si celle-ci augmente régulièrement, on note également une augmentation de l'espérance de vie sans incapacité, ou espérance de vie en bonne santé, plus rapide que celle de l'espérance de vie totale, témoignant d'une diminution de la période de vie en incapacité.(70)

Le vieillissement étant un processus continu et hétérogène, la définition du sujet âgé n'est pas consensuelle et dépend fortement du contexte dans lequel se pose la question de cette définition. Par exemple, l'âge de la retraite est actuellement fixé à 62 ans en France. Sur le plan médical, l'OMS définit la personne âgée par un âge supérieur à 60 ans. Les services de Gériatrie français accueillent en hospitalisation des personnes de plus de 75 voire 80 ans atteintes de polypathologie et/ou dépendants, les patients de plus de 75 ans n'ayant qu'une pathologie

d'organe pouvant souvent bénéficier d'une prise en charge dans un service de spécialité d'organe. De la même manière, dans la littérature scientifique, la définition du sujet âgé n'est pas homogène. Des auteurs suggèrent que le seuil de 75 ans serait le plus pertinent.(74) Cette hétérogénéité aboutit à des problèmes de généralisabilité des résultats de la recherche scientifique chez les sujets qualifiés de « âgés », les résultats issus de populations âgées de plus de 65 ans ne pouvant pas forcément être extrapolés à des populations de plus de 80 ans.

I – 2 – b – Vieillesse rénale

Le vieillissement rénal se caractérise sur le plan morphologique par une diminution progressive de la taille des reins principalement aux dépens de la corticale après l'âge de 50 ans et à l'apparition fréquente de kystes rénaux.(75) Sur le plan histologique, le vieillissement rénal se caractérise par des lésions de néphrosclérose qui vont toucher les 4 principales structures du parenchyme rénal (i.e. glomérules, tubules, vaisseaux, interstitium): sclérose glomérulaire, artériosclérose, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle.(75) La sclérose des glomérules avec l'âge est suivie d'une résorption des glomérules non fonctionnels, aboutissant à une perte de près de la moitié des glomérules fonctionnels, et donc des néphrons fonctionnels (glomérule et tubule, unité fonctionnelle de base du rein), entre les groupes d'âge de 18-25 ans et de 70-75 ans dans une étude de la Mayo Clinic.(76) On note parallèlement une hypertrophie tubulaire dans les néphrons restant fonctionnels expliquant la diminution du volume de la corticale et l'augmentation du volume de la médullaire rénale avec l'âge.(75) Sur le plan fonctionnel, il existe une baisse du DFG liée à l'âge, de l'ordre 5 à 10% tous les 10 ans après l'âge de 35 ans.(77) Dans l'étude de la Mayo Clinic chez des donneurs vivants de rein, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre cette baisse du DFG liée à l'âge et les lésions de néphrosclérose, probablement du fait de la résorption des néphrons fonctionnels.(76,78) Le développement des néphrons ayant lieu durant la grossesse, il a été montré qu'un petit poids de naissance ou que les antécédents familiaux d'IRT étaient associés à un nombre de néphrons moindre à la naissance.(75) Le vieillissement rénal est donc un processus débutant dès la vie fœtale, résumé dans la Figure 10.(75)

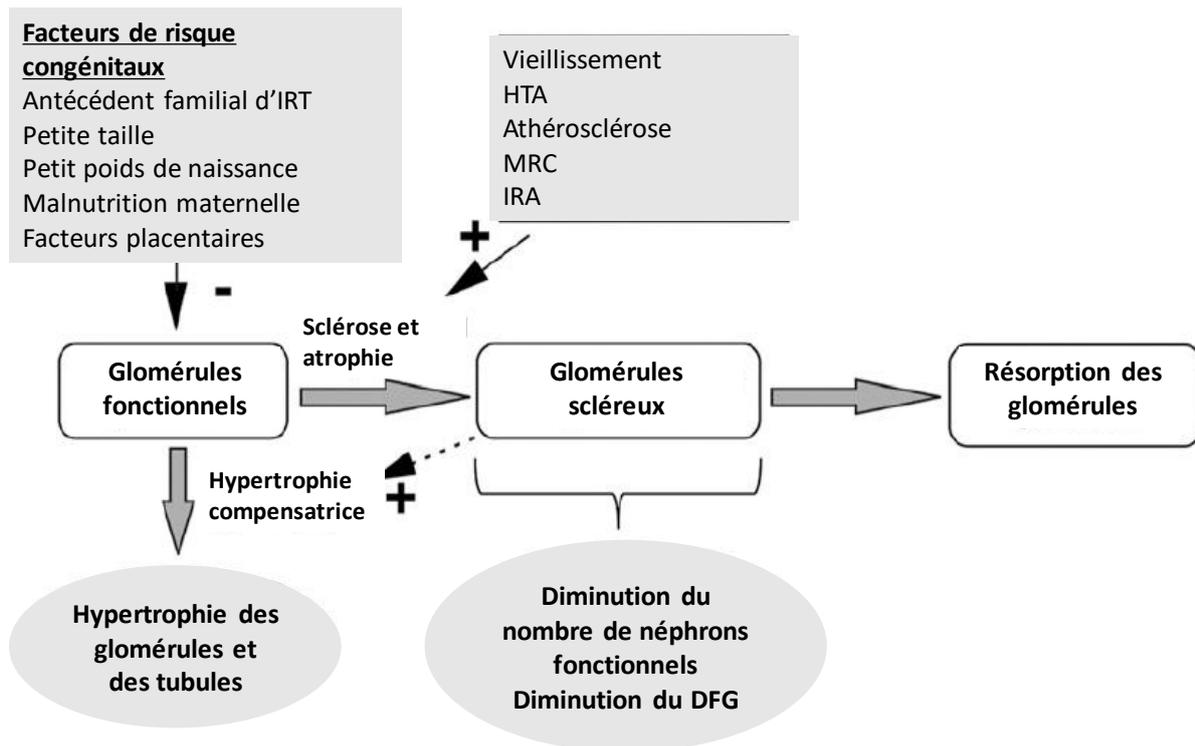


Figure 10 – Vieillessement rénal et facteurs de risque de perte néphronique (IRT : insuffisance rénale terminale ; HTA : hypertension artérielle ; MRC : maladie rénale chronique ; IRA : insuffisance rénale aigüe ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; d’après (76)).

D’autres modifications fonctionnelles sont liées au vieillissement rénal comme une diminution du flux sanguin rénal, une moindre capacité à concentrer ou diluer les urines en cas de variations du bilan de l’eau, ou une moindre capacité d’excrétion ou de réabsorption du sodium en cas de variations du bilan sodé, exposant les sujets âgés à un risque accru de troubles de l’hydratation et d’IRA, mais aussi d’hyperkaliémie du fait d’une diminution d’activité du SRA avec l’âge.(79)

La prévalence de la MRC augmente avec l’âge (Figure 11).(17) Aux Etats-Unis, la prévalence de la MRC stades 3 à 5 est estimée à 50% chez les patients âgés de plus de 80 ans.(80) Entre 2005 et 2014, l’incidence de l’IRT a augmenté en France principalement du fait d’une augmentation de l’incidence dans les catégories d’âge les plus élevées.(27) Ainsi la prévalence de l’IRT augmente en France, du fait de l’augmentation de la prévalence chez les plus de 65 ans, liée à la fois à l’augmentation de l’incidence de l’IRT dans cette catégorie d’âge, mais également à l’amélioration de la survie des patients atteints d’IRT (Figure 12).(27,81) Au stade d’IRT, les patients âgés présentent plus souvent des néphropathies diabétiques, vasculaires ou

de nature indéterminée que les plus jeunes.(81) Aux stades 1 à 4, peu de données sont disponibles sur l'étiologie de la MRC selon l'âge. Nous présentons dans la Figure 13 les données issues de la cohorte Chronic Kidney Disease Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (CKD REIN, non publiées). Dans cette cohorte, les néphropathies diabétiques et vasculaires représentent 31% des diagnostics de néphropathie chez les patients âgés de moins de 65 ans et 70% après 75 ans.

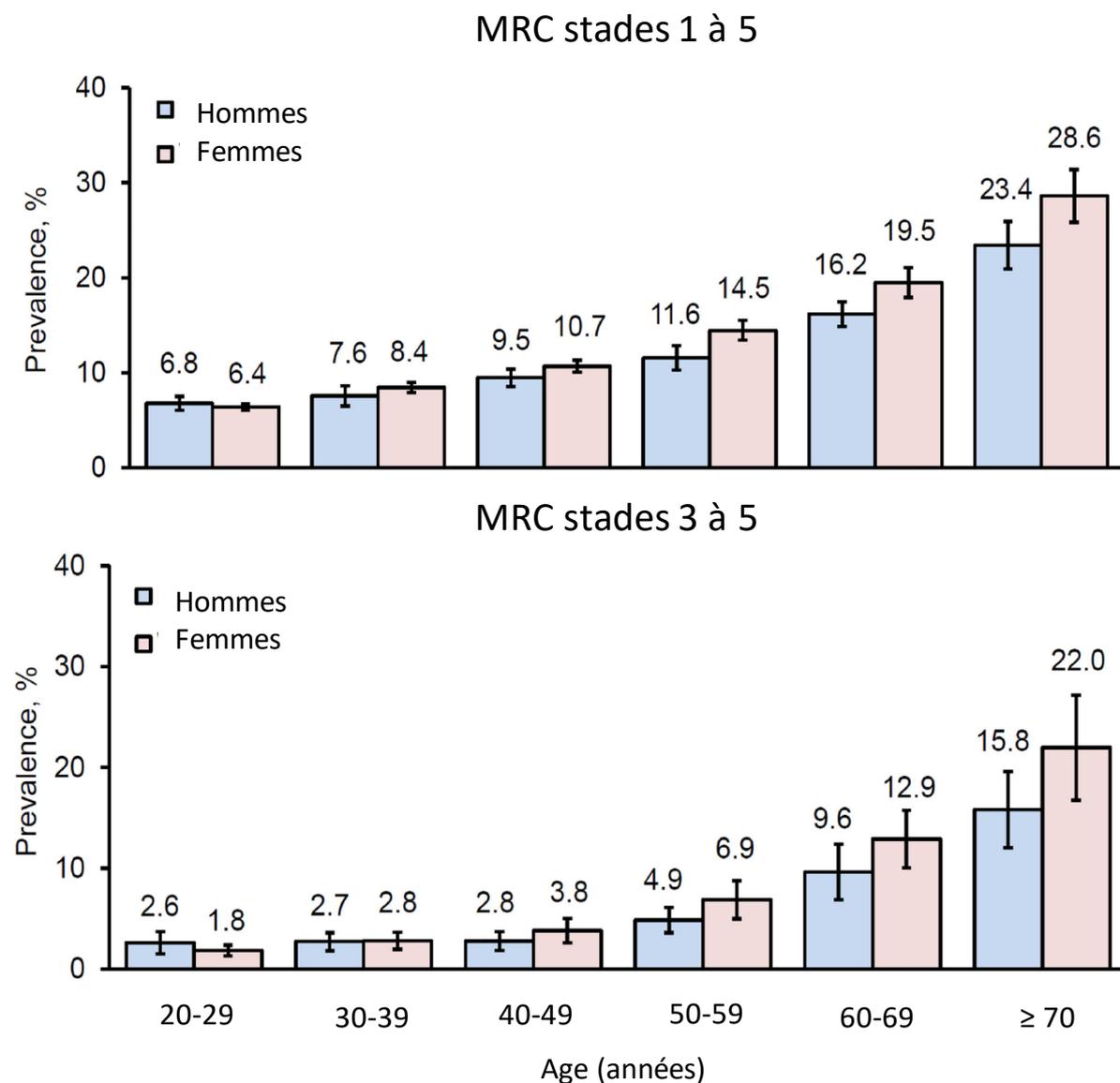


Figure 11 – Prévalence mondiale de la maladie rénale chronique (MRC) selon l'âge (d'après (17))

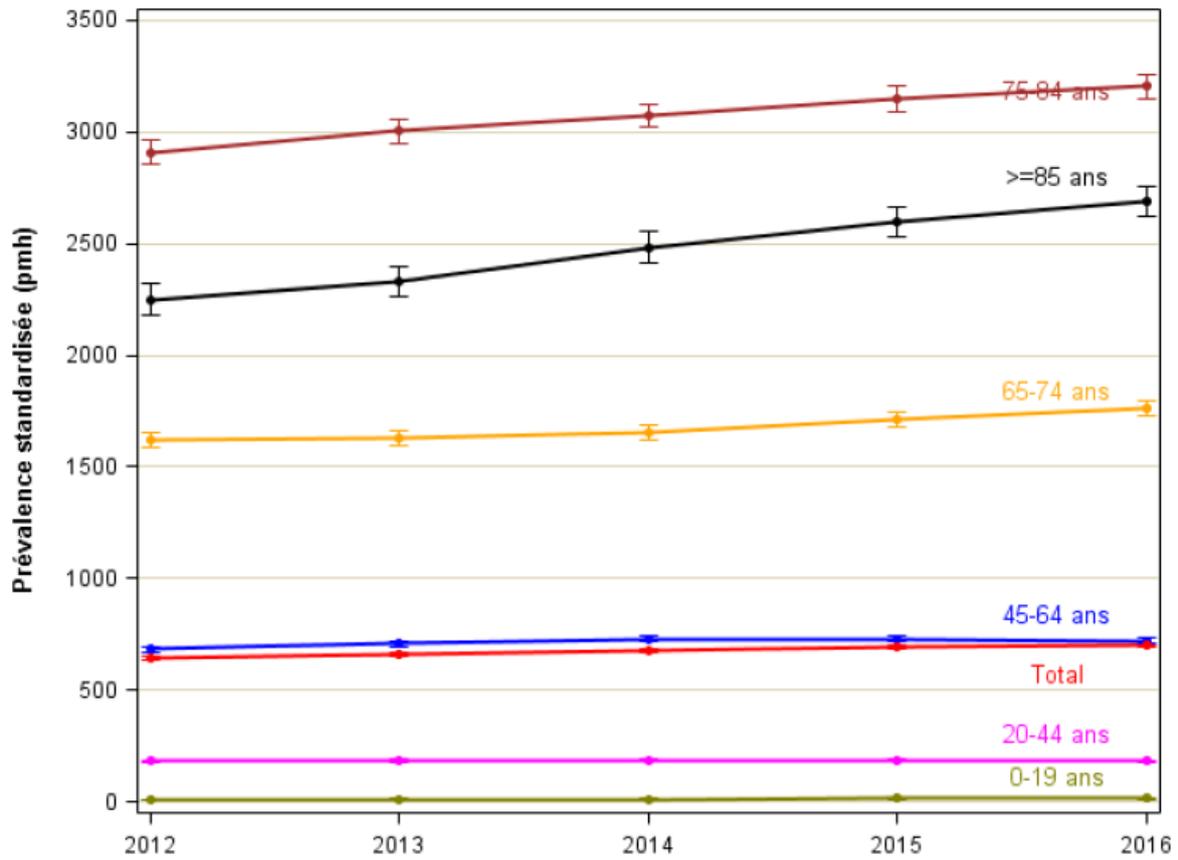


Figure 12 – Prévalence de l’insuffisance rénale terminale prise en charge par un traitement de suppléance en France entre 2012 et 2016 (taux standardisée sur la population française, par million d’habitants ; d’après (81))

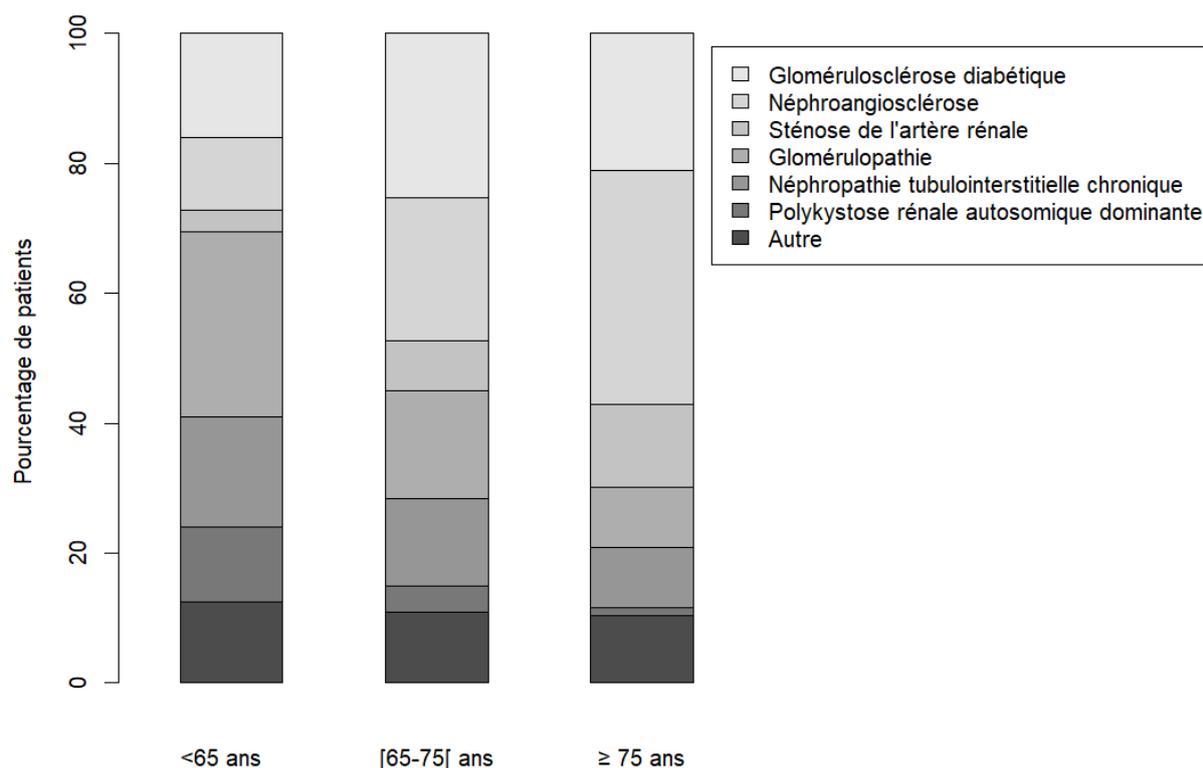


Figure 13 – Etiologie de la néphropathie par groupes d'âge dans une population de patients atteints de maladie rénale chronique stades 3 et 4 suivis en Néphrologie en France (données issues de la cohorte CKD REIN ; non publiées)

Il existe actuellement un débat dans la littérature scientifique pour déterminer si un DFG <60 ml/min/1,73m² est véritablement en rapport avec une MRC chez les sujets âgés ou n'est pas simplement un déclin physiologique de la fonction rénale lié au vieillissement.(75) La question se pose d'autant plus que la plupart des patients âgés ayant un DFG estimé <60 ml/min/1,73m² n'atteindront jamais le stade d'IRT, le risque de décès étant plus important que le risque d'IRT jusqu'à des DFG très bas chez le sujet âgé (Figure 14).(82) Ainsi, le fait même de médicaliser et d'adresser en consultation de Néphrologie les patients âgés ayant un DFG estimé <60 ml/min/1,73m² est remis en cause. Il a donc été proposé par certains auteurs d'adapter les seuils des stades de la MRC selon le DFG estimé à l'âge, afin de ne pas sur-diagnostiquer la MRC chez le sujet âgé.(75,83) On peut cependant objecter qu'une baisse du DFG, même modérée, reste un marqueur de risque notamment de mortalité cardiovasculaire, y compris chez le sujet âgé (Figure 15).(84–86) Or les mesures de néphroprotection et de prévention des maladies cardiovasculaires étant en partie superposables, une prise en charge médicale appropriée semble souhaitable chez ces patients. Une problématique pourrait ensuite être d'identifier les patients

à risque d'évoluer vers le stade d'IRT. Dans ce cadre, l'équation de risque de défaillance rénale de Tangri et al. semble montrer des performances similaires chez les patients âgés de moins et de plus de 65 ans, sans toutefois qu'il existe de données chez les sujets très âgés.(41)

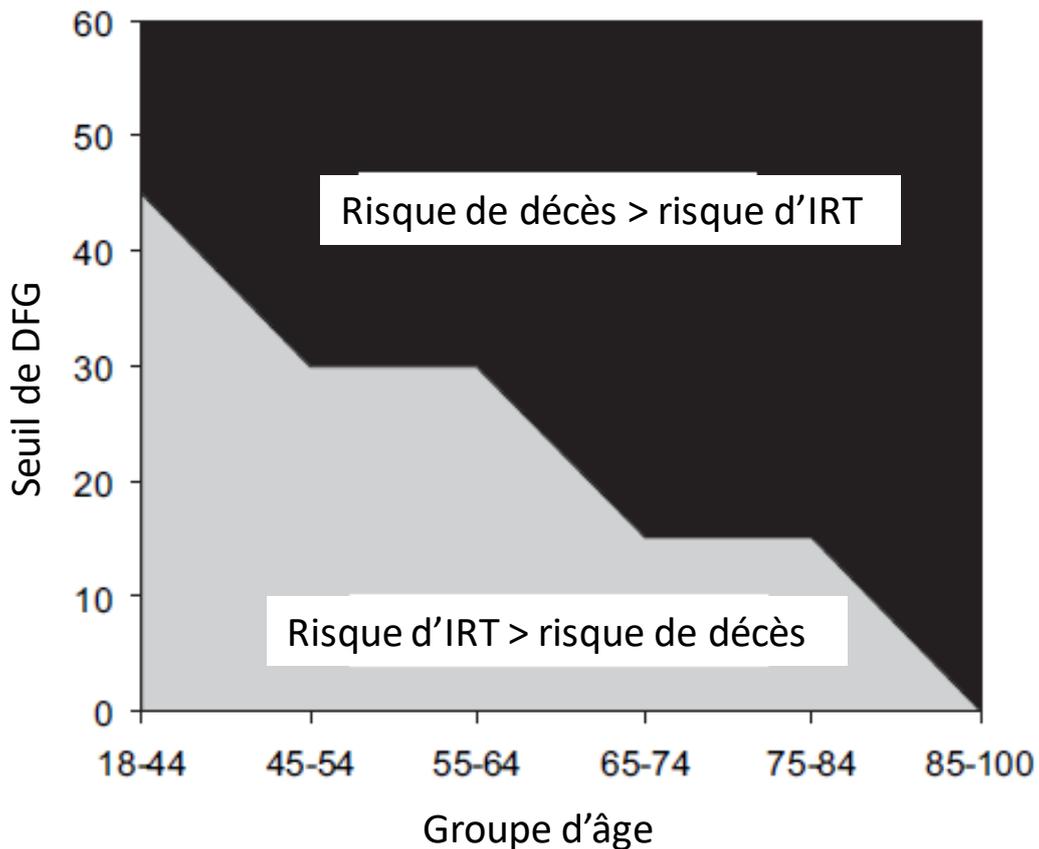


Figure 14 – Seuil de débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé en dessous duquel le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) est supérieur au risque de décès par groupe d'âge (d'après (82)).

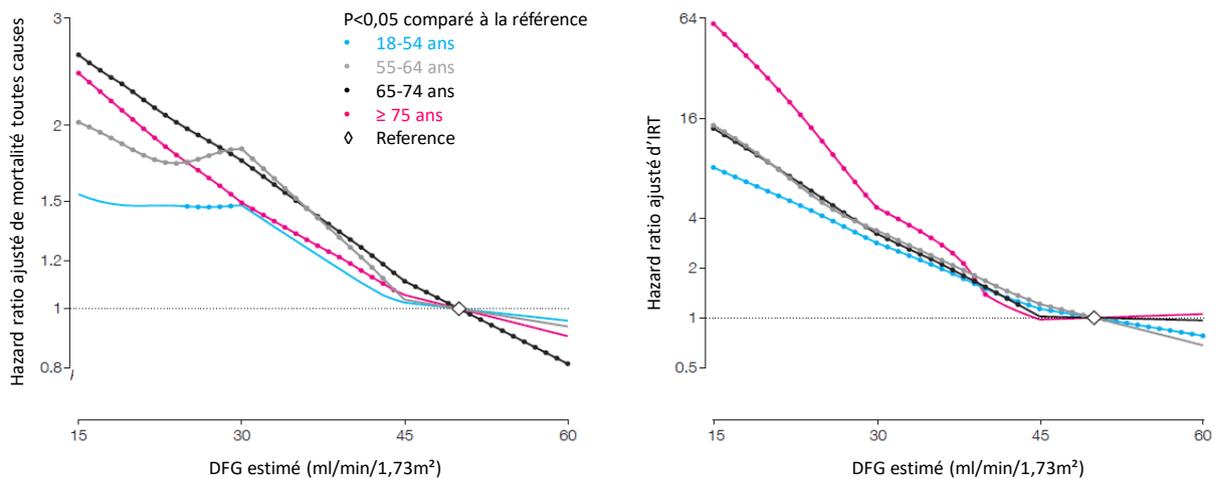


Figure 15 – Hazard ratios ajustés de mortalité et d’insuffisance rénale terminale (IRT) selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par groupes d’âge (ajustés sur le sexe, l’ethnie, l’index de masse corporelle, la pression artérielle, le cholestérol total, les antécédents de maladie cardiovasculaire, le diabète, le tabac et l’albuminurie ; d’après (86))

I – 2 – c – Maladie rénale chronique et syndromes gériatriques

Les syndromes gériatriques correspondent à des situations cliniques fréquentes chez les patients âgés.(70) Il a été montré que plus le DFG était bas, plus les syndromes gériatriques (ou « non disease specific problems » dans l’article, incluant les chutes, les troubles cognitifs, la dépression, la perte d’autonomie motrice, l’asthénie, la polymédication définie par la prise de 10 médicaments ou plus dans cette étude) étaient fréquents chez les sujets de plus de 75 ans (Figure 16).(87) La présence de ces syndromes gériatriques était associée à une augmentation du risque de décès et d’hospitalisation dans cette étude.(87)

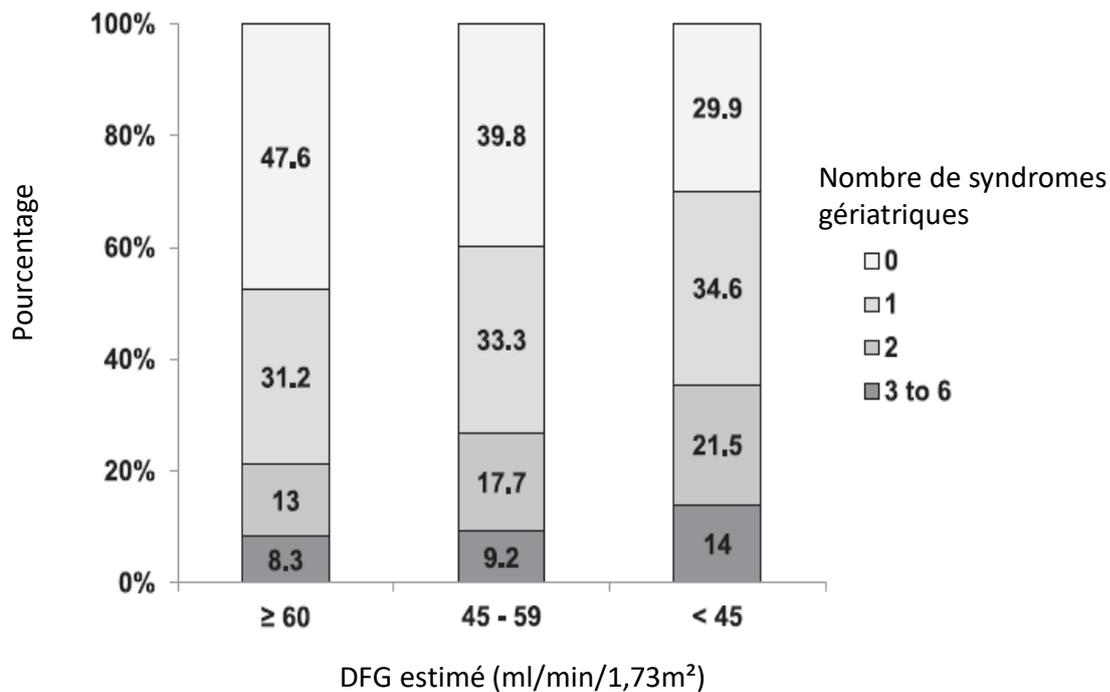


Figure 16 – Syndromes gériatriques selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé dans un population de patients âgés de plus de 75 ans (les syndromes gériatriques incluait : chute, trouble cognitif, dépression, perte d'autonomie motrice, asthénie, polymédication; d'après (87))

La dénutrition est fréquente chez les personnes âgées et est associée à la perte d'autonomie fonctionnelle et à une augmentation de la morbi-mortalité dans de nombreuses situations médicales.(88) Chez les patients atteints de MRC, la dénutrition est également fréquente, particulièrement chez les patients en IRT.(89) Elle est multifactorielle (inflammation, modifications hormonales, sédentarité, acidose métabolique...) et associée à une altération de la qualité de vie et à une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients atteints de MRC.(89) Les patients âgés atteints de MRC sont bien évidemment plus touchés par la dénutrition que les plus jeunes, la dénutrition étant d'autant plus fréquente que le DFG est bas dans cette population.(89,90) La dénutrition touche plus de 50% des sujets âgés dialysés et représente un des principaux facteurs de risque de décès dans cette population.(89,91,92) Le concept de dénutrition se recoupe partiellement avec deux autres concepts fréquents chez les sujets âgés et/ou atteints de MRC : la sarcopénie et la fragilité.(93,94) La sarcopénie correspond à la perte de masse musculaire avec l'âge.(89) Elle est plus fréquente en cas de dénutrition et est associée à la perte d'autonomie fonctionnelle.(89) La fragilité correspond à la diminution des réserves physiologiques et à la capacité de l'organisme à répondre à un stress avec l'âge.(93)

Plusieurs définitions de la fragilité ont été proposées dont la plus utilisée est celle de Fried (Tableau 7).(95) La fragilité est fréquente chez les patients atteints de MRC touchant jusqu'à deux tiers des patients dialysés.(93) Elle est associée à un surrisque de décès et de progresser vers l'IRT chez les patients atteints de MRC.(93)

Tableau 7 – Critères de fragilité selon Fried (pas de critère : non fragile ; 1 à 2 critères : pré-fragile ; ≥ 3 critères : fragile ; d'après (95))

Perte de poids involontaire
Fatigue ressentie
Diminution de l'activité physique
Diminution de la vitesse de marche
Diminution de la force de préhension

La MRC est associée à un risque augmenté de chutes et ce d'autant plus que les sujets sont âgés.(96) La fragilité est en outre un facteur de risque de chutes.(93) Dans une étude sur des patients de plus de 65 ans, un DFG bas et une protéinurie élevée étaient associés à une incidence accrue des chutes graves (i.e. compliquées de fracture ou de luxation articulaire ou d'hématome intracrânien dans l'étude).(97) Cependant, après ajustement sur les facteurs de confusion, seule la protéinurie élevée était associée à un risque élevé de chute grave.(97) Les patients atteints de MRC présentant une chute grave avaient un taux de mortalité à 1 an de 21,0% contre 5,5% chez des patients non atteints de MRC après appariement sur l'âge.(97) Les mêmes auteurs ont montré qu'une chute grave dans l'année précédant l'initiation d'un traitement par dialyse était associée à un risque augmenté de nouvelle chute grave, d'hospitalisation, d'entrée en institution et de mortalité dans l'année suivant la mise en dialyse.(98)

La MRC est également associée au déclin cognitif.(99) La prévalence des troubles cognitifs est estimée à 30 à 60% chez les patients dialysés, soit 2 fois plus que pour une population d'âge équivalent non atteinte d'IRT.(99) Un surrisque de troubles cognitifs est cependant également observé aux stades pré-dialytiques et ce d'autant plus que le DFG est bas et la protéinurie élevée.(99) Les troubles cognitifs sont associés à un surrisque de décès chez les patient en IRT et de perte du greffon après transplantation rénale.(100,101) L'association entre troubles cognitifs et MRC est potentiellement liée au fait que la MRC est associée à un risque augmenté d'AVC, d'infarctus cérébraux silencieux (i.e. de découverte fortuite sur des examens

d'imagerie), de leucopathie vasculaire et de micro-saignements intracrâniens.(99) Ainsi, la MRC étant fortement liée aux maladies cardiovasculaires, elle est également associée à la survenue de démence vasculaire.(99) En France, dans l'étude des Trois Cités, le DFG en début de suivi n'était pas associé à la survenue de démence, dans cette population à faible risque cardiovasculaire.(102) En revanche, un déclin rapide du DFG (i.e. >4 ml/min/1,73m²/an) était associé à une augmentation du risque de développer une démence vasculaire.(102) Par ailleurs, des données récentes montrent un taux d'incidence de la maladie d'Alzheimer plus élevé chez les patients dialysés et les patients transplantés rénaux qu'en population générale.(100,101) Ainsi, l'association entre MRC et troubles cognitifs pourrait ne pas être seulement médiée par un mécanisme vasculaire.

I – 2 – d – Prise en charge de la maladie rénale chronique chez le sujet âgé

Nous avons vu que l'intérêt d'une prise en charge néphrologique est débattu chez les patients âgés ayant un DFG estimé <60 ml/min/1,73m². En outre, peu de données interventionnelles sont actuellement disponibles dans la population des patients âgés ayant une MRC stades 3 à 5, en termes de néphroprotection ou de diminution du risque cardiovasculaire. Par exemple, les essais cliniques sur l'efficacité des inhibiteurs du SRA pour la progression de la MRC n'ont pas ou très peu inclus de patients très âgés (i.e. ≥ 75 ans).(36,38) Les prises en charge médicales des patients âgés sont donc souvent extrapolées à partir de données issues de populations plus jeunes. Ainsi, si la restriction protidique est recommandée pour ralentir la progression de la MRC chez l'adulte jeune, les personnes âgées ont des besoins en protides plus importants que les jeunes pour maintenir un bon état nutritionnel et leur autonomie, et la restriction protidique pourrait donc être délétère dans cette population.(88,103) Récemment, un groupe de néphrologues et de gériatres a réalisé les premières recommandations sur la prise en charge des patients âgés ayant une MRC, qui ne répondent cependant pas à ces interrogations étant donné le manque de données dans la littérature scientifique à l'heure actuelle.(104)

Chez le sujet âgé, les équations d'estimation du DFG présentent souvent des performances médiocres en comparaison aux méthodes de référence. La formule de Cockcroft et Gault présente des performances médiocres et la formule MDRD puis les formules CKD EPI et Berlin Initiative Study (BIS), spécifiquement développée dans une population de sujets de plus de 70 ans, ont montré des performances supérieures dans l'estimation du DFG.(105–110) Une

nouvelle équation dénommée Full Age Spectrum (FAS), partiellement dérivée de l'équation BIS, semble également montrer des performances intéressantes de l'enfance au grand âge.(111) Cependant, la plus-value de cette dernière sur l'équation CKD EPI n'est pas démontrée chez les sujets âgés.(112). L'utilisation de la cystatine C, un autre biomarqueur de fonction rénale, dans les équations CKD EPI et BIS semble donner des estimations plus précises du DFG chez le sujet âgé.(105) Cependant, le dosage de la cystatine C n'est pas réalisé en routine en France, et son intérêt d'un point de vue médico-économique est débattu.(113)

Une problématique importante chez les sujets âgés atteints de MRC est celle de l'adaptation posologique des médicaments à élimination rénale. Les sujets âgés sont particulièrement susceptibles à la iatrogénie.(114) Dans l'étude des Trois Cités, 53% des patients ayant un DFG estimé entre 30 et 60 ml/min/1,73m² et 96% des patients ayant un DFG estimé <30 ml/min/1,73m² utilisait un médicament nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale ou contre-indiqué pour ce degré de fonction rénale.(115) Dans cette même étude, le fait d'utiliser un médicament nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale, indépendamment du fait que cette adaptation posologique soit correctement réalisée ou non, était associé à une augmentation du risque de décès chez les patients atteints de MRC.(115) Outre le fait que peu d'études pharmacocinétiques ont été réalisées chez les patients âgés ayant une MRC, une problématique majeure reste celle de l'estimation du DFG. Si les formules les plus récentes ont permis d'améliorer l'estimation du DFG, la formule de Cockcroft et Gault reste recommandée par la HAS pour l'adaptation posologique des médicaments à la fonction rénale, celle-ci étant souvent utilisée lors du développement des médicaments par les laboratoires pharmaceutiques.(3,116) Or celle-ci sous-estime le plus souvent la fonction rénale chez les personnes âgées non-obèses, avec un risque potentiel de sous-dosage et de perte d'efficacité des médicaments.(116) Les recommandations internationales sont cependant discordantes, recommandant d'utiliser l'équation d'estimation la plus précise dans la population dont est issu le patient, ce qui revient implicitement à recommander l'utilisation large de la formule CKD EPI qui montre les meilleures performances pour l'estimation du DFG dans un grand nombre de populations, y compris chez les personnes âgées.(117)

La prise en charge de l'IRT chez le sujet âgé suscite également des interrogations. Le pronostic des personnes âgées débutant un traitement de suppléance étant parfois sombre avec une qualité de vie médiocre, la question de rationaliser l'accès au traitement de suppléance se pose chez certains patients. Chez les patients incidents en IRT en France, la survie médiane est de 2,9 ans chez les patients âgés de 75-84 ans et 1,9 ans chez les patients âgés de plus de 85 ans.(81) Il a

été montré qu'une personne de 75 ans débutant un traitement de suppléance de l'IRT perdait en moyenne 5.8 années de vie s'il s'agissait d'un homme non diabétique et jusqu'à 8.1 années de vie s'il s'agissait d'une femme diabétique par rapport à une personne de même sexe et de même statut vis-à-vis du diabète issue de la population générale.(118) Ainsi des scores de risque de mortalité dans les mois suivant le début d'un traitement par dialyse ont été établis, notamment un en population française chez des patients âgés de plus de 75 ans, permettant ainsi d'identifier les patients ayant un pronostic prévisible potentiellement défavorable dans les mois suivant l'initiation du traitement de suppléance (Tableau 8).(119) On peut voir dans le score présenté dans le Tableau 8 le poids important représenté par les comorbidités cardiovasculaires et les syndromes gériatriques (troubles cognitifs, perte d'autonomie fonctionnelle, dénutrition). En outre, les sujets âgés ont moins accès à la transplantation rénale que les plus jeunes.(120) Outre la dialyse et la transplantation, le traitement dit conservateur peut être proposé aux sujets âgés refusant un traitement par dialyse ou avec un mauvais pronostic prévisible en cas d'initiation d'un traitement de suppléance.(121) Celui-ci consiste à traiter médicalement les complications de l'IRT et à prodiguer des soins de confort lorsque celles-ci ne sont plus contrôlées.(121)

Tableau 8 – Score pronostique de mortalité à 3 mois après le début d’un traitement par dialyse chez des patients âgés de plus de 75 ans (un score ≥ 12 est associé à une mortalité $\geq 20\%$, un score ≥ 17 à une mortalité $\geq 40\%$; NYHA : New York Heart Association ; d’après (119)).

Variable	Catégorie	Pondération
Sexe masculin		1
Âge	85-89 ans	2
	≥ 90 ans	3
Insuffisance cardiaque	NYHA I-II	2
	NYHA III-IV	4
Artérite des membres inférieurs	Stade III-IV (classification de Leriche)	1
Arythmie cardiaque		1
Cancer		2
Troubles du comportement		2
Autonomie	Aide pour la marche	4
	Dépendance pour les transferts	9
Albuminémie	< 25 g/l	5
	25-29 g/l	3
	30-34 g/l	2

I – 3 - Justification et objectifs de la thèse

Nous avons vu en introduction le lien étroit entre MRC et maladies cardiovasculaires. La MRC est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, avec plusieurs mécanismes physiopathologiques impliqués, via la survenue d'athérome ou non.(52,54,55) Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les patients atteints de MRC.(52) Cependant, la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC est souvent moins optimale que chez les patients non atteints de MRC.(52) Les sujets âgés atteints de MRC ont en outre un risque de décès plus important que d'atteindre le stade d'IRT jusqu'à des DFG très bas.(82) A partir des données issues d'une cohorte de patients atteints de MRC (CKD REIN), nous avons donc essayé de répondre aux objectifs suivants :

Objectif 1 : Décrire la prévalence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse selon l'âge chez les patients atteints de MRC.

Objectif 2 : Analyser l'impact de l'âge et du DFG sur l'utilisation des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC.

Nous avons également vu que peu de données permettaient actuellement de valider la mise en pratique des mesures de néphroprotection classique et de protection du risque cardiovasculaire chez les sujets âgés atteints de MRC. En outre, les sujets âgés ont un risque iatrogène plus important que les sujets jeunes.(114) En utilisant les données issues de la même cohorte, nous avons tenté de répondre à l'objectif suivant :

Objectif 3 : Analyser l'impact de l'âge sur l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC.

II – OBJECTIF 1 : PREVALENCE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ATHEROMATEUSE ET NON-ATHEROMATEUSE SELON L'AGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RENALE CHRONIQUE

II – 1 – Contexte

En 1836, Bright décrivait le lien entre MRC et maladie cardiovasculaire en remarquant l'existence d'une hypertrophie myocardique chez les patients atteints de maladie rénale et en suspectant l'atteinte vasculaire liée à la maladie rénale.(52) La MRC est associée à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire.(55,122) Ce phénomène est en partie médié par la forte prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels chez les patients atteints de MRC, certains de ces facteurs de risque représentant également les causes les plus fréquentes de MRC (diabète, HTA).(52,56,58,66) Il est également lié à des facteurs de risque cardiovasculaire dits non-conventionnels, spécifiques de la MRC, comme les anomalies du métabolisme phosphocalcique via les calcifications vasculaires, l'inflammation chronique, le stress oxydant, l'anémie et les toxines urémiques.(52,56,58,66) Il a été montré que plus le DFG était bas et plus la protéinurie était élevée, plus le risque cardiovasculaire était élevé.(10,84) La MRC est donc associée à un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire athéromateuse (cardiopathie ischémique, AVC, artérite des membres inférieurs) et non-athéromateuse (insuffisance cardiaque, ACFA, cardiopathie valvulaire).(52,56,58,123) Cependant, la distinction entre maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse est rarement faite dans la littérature scientifique, bien que ces deux types de maladie cardiovasculaire différent en termes de physiopathologie.

La MRC est associée à un surrisque de maladie cardiovasculaire athéromateuse.(56,58,123) Celle-ci inclue la cardiopathie ischémique, les AVC et l'artérite des membres inférieurs.(59,124) Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels expliquent en grande partie ce surrisque.(59) Il est également associé aux facteurs de risque non conventionnels. La MRC est notamment associée à un syndrome inflammatoire chronique avec accumulation de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6, tumor necrosis factor α , monocyte chemoattractant protein 1) qui vont favoriser le recrutement de macrophages au niveau des plaques d'athérome.(59) L'inflammation chronique va également favoriser les calcifications vasculaires, de même que les anomalies du métabolisme phosphocalcique, notamment via

l'hyperphosphatémie.(59) On note également une augmentation du stress oxydant et une diminution de synthèse de monoxyde d'azote chez les patients atteints de MRC aboutissant à une dysfonction endothéliale.(59) L'hyperhomocystéinémie, fréquemment retrouvée aux stades avancés de la MRC, favorise également le stress oxydant et la dysfonction endothéliale.(59) L'ensemble de ces mécanismes aboutit à une augmentation de la rigidité vasculaire, ou artériosclérose, chez les patients atteints de MRC.(56) Plusieurs toxines urémiques sont en outre associées à la survenue d'une cardiopathie ischémique.(59) La maladie cardiovasculaire athéromateuse représente une des principales causes de mortalité quel que soit le stade de la MRC.(123) La présence d'une MRC est en outre un facteur de mauvais pronostic en cas de maladie cardiovasculaire athéromateuse.(123)

La MRC favorise également la survenue d'insuffisance cardiaque.(55) Outre la survenue d'une cardiopathie ischémique, qui représente une des causes principales d'insuffisance cardiaque, plusieurs autres mécanismes favorisent cette association. L'hyperphosphatémie et l'hyperparathyroïdie secondaire de la MRC favorisent les calcifications au niveau des valves cardiaques via la transformation des cellules musculaires lisses de ces tissus en ostéoblastes.(48,66) Il existe donc un risque accru de cardiopathie valvulaire, avec des atteintes préférentielles des valves aortique et mitrale chez les patients atteints de MRC.(48,66) L'hyperphosphatémie induit l'augmentation de la sécrétion du Fibroblast Growth Factor 23, phosphatonine dont le rôle est d'augmenter l'élimination urinaire du phosphore, mais qui va également favoriser l'hypertrophie ventriculaire gauche via ses effets sur la différenciation des cardiomyocytes.(48,66) La MRC peut également se compliquer de rétention hydrosodée et d'HTA favorisant aussi l'hypertrophie ventriculaire gauche.(66) L'anémie joue également un rôle dans l'apparition de l'hypertrophie ventriculaire gauche.(52) Les toxines urémiques favorisent la fibrose myocardique.(66) L'hypertrophie ventriculaire gauche aboutit à une hypocontractilité du myocarde et à une dysfonction diastolique, favorisant ainsi la survenue d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ou insuffisance cardiaque diastolique).(52,123) L'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique pouvant être cause ou conséquence d'une IRA ou d'une MRC, le concept de syndrome cardio-rénal a émergé ces dernières années, sans toutefois que des avancées majeures dans leur prise en charge ne soient apparues.(66)

L'ACFA représente le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque en population générale et chez les patients atteints de MRC.(54) La prévalence de l'ACFA est 2 à 3 fois supérieure chez les patients atteints de MRC par rapport à la population générale.(54) L'incidence de

l'ACFA est d'autant plus grande que le DFG est bas et la protéinurie élevée.(54) Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'association entre ACFA et MRC : un âge élevé, une forte prévalence de l'HTA et d'autres maladies cardiovasculaires, une augmentation de la taille de l'oreillette et du ventricule gauche liée aux facteurs de risque non-conventionnels de la MRC et l'activation du SRA.(54) Elle est également particulièrement fréquente chez les patients traités par hémodialyse, possiblement en rapport avec les variations brutales de l'état d'hydratation, de la kaliémie ou de la calcémie durant les séances d'hémodialyse, qui vont favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaque.(48,66) En effet, les épisodes de tachycardie, dont ceux dus à une ACFA, sont plus fréquents dans les heures qui suivent la séance d'hémodialyse où ces variations brutales surviennent.(58) Chez les patients dialysés, hormis l'ACFA, il existe également un surrisque de mort subite, possiblement médié par des troubles du rythme ventriculaire ou la cardiopathie ischémique.(56,66) La mort subite est responsable de 20 à 25% des décès chez les patients dialysés.(58) L'impact de la MRC sur la prévalence et l'incidence des autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque a été peu étudié.

La prévalence de la MRC augmente avec l'âge.(80) Les patients âgés atteints de MRC ont un risque de décès plus important que celui d'atteindre le stade d'IRT, y compris pour DFG très bas, la mortalité cardiovasculaire étant la première cause de mortalité chez les patients atteints de MRC.(52,82) Le vieillissement est en soit un facteur de risque cardiovasculaire.(125) Le vieillissement vasculaire est caractérisé par une rigidité artérielle due à des dépôts de collagène et une dégradation de l'élastine au niveau de la média, une hyperplasie de l'intima aboutissant à un épaississement de la paroi artérielle, une fibrose périvasculaire, favorisant notamment l'HTA systolique et la dysfonction endothéliale.(125) Le vieillissement cardiaque se caractérise quant à lui par une raréfaction des myocytes, une augmentation du volume cardiaque et une fibrose myocardique, favorisant notamment la survenue d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et des troubles du rythme cardiaque.(125) Les calcifications valvulaires sont également fréquentes chez les sujets âgés et favorisent la survenue de cardiopathie valvulaire.(125) L'âge est également un des facteurs de risque principaux d'athérome.(56) Il a été montré que l'âge était associé à un risque cardiovasculaire augmenté en population générale et dans des populations de patients atteints de MRC.(85,125,126) L'âge favorise donc à la fois la maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse. Cependant, à notre connaissance, l'impact relatif de l'âge et du stade de la MRC dans la prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse n'a jamais été étudié.

A partir des données de la cohorte CKD REIN, nous avons tenté de déterminer l'impact de la l'âge sur la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC modérée à sévère, en distinguant maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse, dont les mécanismes physiopathologiques différent.

II – 2 – Méthodes : la cohorte CKD REIN

L'étude CKD REIN est une cohorte prospective française de patients atteints de MRC stades 3 et 4 recrutés dans 40 consultations de Néphrologie.(127,128) Les objectifs de cette étude sont : i) d'évaluer les associations entre les caractéristiques des patients, les pratiques néphrologiques et des dosages de biomarqueurs avec la survie, le déclin de la fonction rénale, la survenue de comorbidités et la qualité de vie, ii) d'étudier plus précisément la période de transition entre les stades 3-4 et le traitement de suppléance de l'IRT, iii) évaluer le rapport coût-efficacité des pratiques néphrologiques.(127,128) L'étude CKD REIN participe en outre à l'étude internationale Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Pattern Study (CKDopps) qui regroupe les données de cohortes issues de 5 pays : France, Allemagne, Brésil, Etats-Unis et Japon.(129) La cohorte CKD REIN est financée par un partenariat public-privé (Annexe 1).(127,128)

Afin d'obtenir un échantillon représentatif au niveau national des différents pratiques néphrologiques et des différentes populations suivies en Néphrologie, les 241 consultations de Néphrologie existantes en France ont été identifiées et ont été classées selon leur région, leur département et leur statut (public, privé à but lucratif ou non). Vingt-deux départements ont été sélectionnés afin de représenter la diversité des régions en termes d'incidence de l'IRT à partir des données issues du registre REIN. Dans les départements comptant 4 consultations de Néphrologie ou moins, toutes les consultations ont été incluses. Dans les autres départements, seul un échantillon de ces consultations a été inclus. Les objectifs de recrutement étaient de 60 patients pour les cliniques, 72 pour les centres hospitaliers généraux et 90 pour les centres hospitaliers universitaires. Au total, 40 consultations de Néphrologie ont participé à l'étude dont 70% issues d'établissements publics, 10% d'établissements privés à but non lucratif et 20% d'établissements privés à but lucratif (Figure 17). La distribution des consultations selon le statut des établissements est similaire à celle des 241 consultations initialement

identifiées.(128) La liste des investigateurs et des collaborateurs de la cohorte CKD REIN est donnée en Annexe 2.

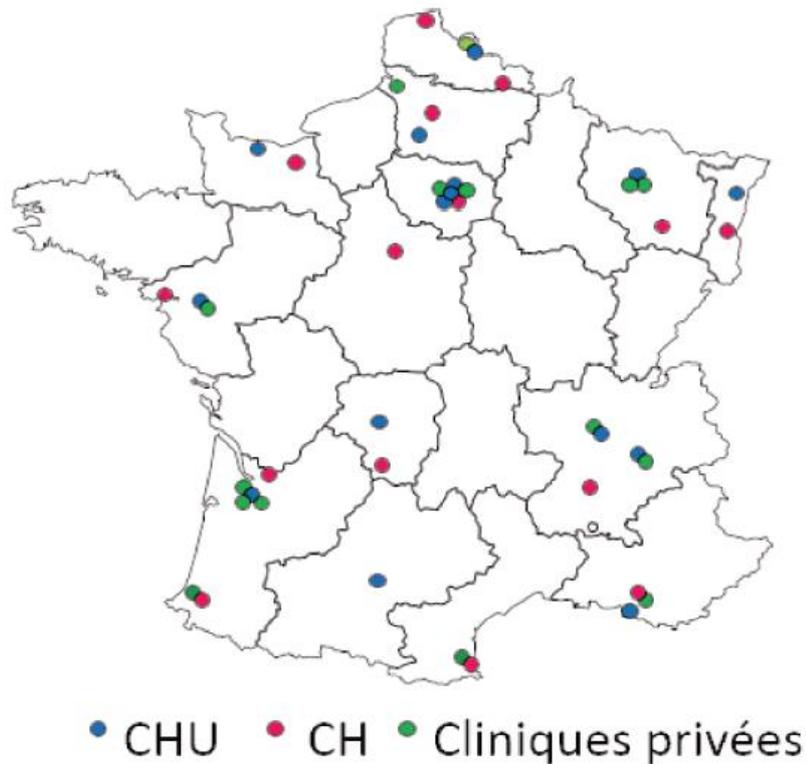


Figure 17 – Répartition géographique et statut des consultations de Néphrologie incluses dans l'étude CKD REIN (CHU : Centre Hospitalo-Universitaire, CH : Centre Hospitalier).

Entre juillet 2013 et avril 2016, l'étude CKD REIN a recruté 3033 patients suivis en Néphrologie pour une MRC stade 3 à 4, quel que soit le diagnostic étiologique de la MRC. Les critères d'inclusion étaient : être âgé de plus de 18 ans et avoir deux valeurs de DFG estimé entre 15 et 59 ml/min/1,73m² à au moins un mois d'intervalle, sans antécédent de dialyse chronique ou de transplantation rénale. Les patients n'étaient pas inclus en cas de refus de participer ou de signer un consentement éclairé ou s'ils avaient planifié de déménager. Les patients âgés de moins de 50 ans ont été volontairement surreprésentés dans l'étude afin de pouvoir augmenter la puissance statistique dans cette catégorie d'âge. L'étude a reçu des avis favorables du Comité de Protection des Personnes de Bicêtre, de l'International Review Board de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. L'organisation de l'étude est coordonnée par

l'INSERM et l'Université Paris-Sud au Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations. La base de données est gérée par l'Agence de Biomédecine, tout comme celle du registre Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN).(128)

Les patients ont été inclus au cours d'une consultation de routine. Des attachés de recherche clinique ont été formés pour réaliser des entretiens avec les patients et recueillir des informations à partir des dossiers médicaux. Une équipe infirmière a effectué des prélèvements sanguins et urinaires afin de réaliser un bilan biologique standard et de constituer une bibliothèque gérée par la Biobanque de Picardie. Il était également demandé aux patients de remplir un auto-questionnaire sur le lieu de la consultation ou à leur domicile. Les données ainsi recueillies incluent des données socio-démographiques, des variables cliniques, des examens biologiques, des données sur l'histoire de la MRC, le suivi néphrologique, les comorbidités et les médicaments utilisés. Des données sont également recueillies sur la structure de soins et les pratiques de chaque néphrologue.(128)

Les participants de l'étude sont actuellement suivis annuellement et ce pour un minimum de 5 ans. Les patients sont suivis y compris après démarrage d'un traitement de suppléance de l'IRT. Chaque année, des données sont extraites des dossiers médicaux, les patients sont interrogés sur les événements médicaux survenus au cours de l'année, ils complètent un nouvel auto-questionnaire et effectuent un bilan biologique standard. Les événements étudiés incluent notamment la progression vers l'IRT, le choix de la modalité et les conditions de début du traitement de suppléance de l'IRT, l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale, les épisodes d'IRA, la mortalité, les maladies cardiovasculaires et les hospitalisations. Un suivi de la qualité de vie est également réalisé. Pour les patients perdus de vue, les bases de données du registre REIN et du Répertoire National d'Identité des Personnes Physiques seront interrogées afin de rechercher l'initiation d'un traitement de suppléance de l'IRT, le statut vital ainsi que les éventuelles causes de décès.(128)

La cohorte CKD REIN constitue une plateforme de recherche unique incluant un large ensemble de données et d'échantillons biologiques de patients atteints de MRC suivis en Néphrologie qui permettra de répondre à des questions clés concernant l'évaluation des risques associés à la MRC et les meilleures pratiques pour améliorer le pronostic de ces patients. CKD REIN répond également aux objectifs de l'étude internationale CKDopps, contribuant ainsi à l'élaboration d'une base de connaissances sur la variabilité des pratiques et l'efficacité des traitements de la MRC dans plusieurs pays et à une meilleure compréhension des déterminants

des variations internationales d'incidence de l'IRT.(128) L'étude CKD REIN a d'ores et déjà donné lieu à plusieurs publications scientifiques.(130–137)

II – 3 – Méthodes

Pour répondre à cet objectif de thèse, nous avons réalisé une analyse transversale de l'ensemble des patients inclus dans la cohorte CKD REIN.

Variables

Etant donné l'hétérogénéité de la définition du sujet âgé dans la littérature scientifique, nous avons catégorisé les patients de la cohorte CKD REIN en 4 groupes d'âge : <65, [65-74], [75-84] et ≥85 ans. Le DFG était estimé à partir de la créatininémie en utilisant l'équation CKD EPI. L'équation CKD EPI a été corrigée pour l'ethnie chez les patients originaires des Antilles ou d'Afrique sub-saharienne, comme recommandé.(138) Les participants de l'étude ont été catégorisés en 2 groupes selon leur DFG estimé : ≥30 et <30 ml/min/1,73m². L'albuminurie et la protéinurie ont été mesurées à partir d'un recueil des urines des 24h (protéinurie et albuminurie des 24h disponibles pour 51,7% et 16,3% des patients de la cohorte respectivement) ou sur un échantillon d'urines avec correction sur la créatinine urinaire (ratios protéinurie/créatininurie et albuminurie/créatininurie disponibles pour 66,4% et 29,4% des patients de la cohorte respectivement). L'albuminurie a par la suite été catégorisée selon les grades KDIGO : A1=normale (albuminurie <30mg/24h, protéinurie <150mg/24h, ratio albuminurie/créatininurie <30mg/g, ratio protéinurie/créatininurie <150 mg/g); A2= augmentation modérée (albuminurie 30-300mg/24h, protéinurie 150-500mg/24h, ratio albuminurie/créatininurie 30-300mg/g, ratio protéinurie/créatininurie 150-500 mg/g); A3: augmentation sévère (albuminurie >300mg/24h, protéinurie >500mg/24h, ratio albuminurie/créatininurie >300mg/g, ratio protéinurie/créatininurie >500 mg/g).(2) L'HTA a été définie par un antécédent d'HTA ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur sans indication concurrente (par exemple, un patient traité par bêtabloquant et atteint de cardiopathie ischémique mais sans antécédent d'HTA n'était pas considéré comme hypertendu). La dyslipidémie a été définie par un antécédent de dyslipidémie ou l'utilisation d'un traitement

hypolipémiant. Le diabète était défini par un antécédent de diabète ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique ou une hémoglobine glyquée $\geq 7\%$.

Sept maladies cardiovasculaires ont été étudiées : la cardiopathie ischémique, les AVC ischémiques ou les accidents ischémiques transitoires (AIT), l'artérite des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque, l'ACFA, les autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et les cardiopathies valvulaires. La cardiopathie ischémique a été définie par un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde ou d'angioplastie coronarienne ou de pontage coronarien. L'artérite des membres inférieurs a été définie par un antécédent d'amputation, d'angioplastie ou de pontage artériel des membres inférieurs dues à des lésions athéromateuses. Ces 7 maladies cardiovasculaires ont été catégorisées en 2 groupes. La maladie cardiovasculaire athéromateuse incluait la cardiopathie ischémique, les AVC ischémiques et les AIT, comme défini dans la littérature scientifique.(139) Nous avons cependant choisi d'inclure également l'artérite des membres inférieurs, quasi exclusivement liée à l'athérome, et d'exclure les patients ayant simultanément un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT et un antécédent d'ACFA, car ces AVC ou AIT étaient potentiellement d'origine cardio-embolique et non d'origine athéromateuse.(124) La maladie cardiovasculaire non-athéromateuse incluait les autres types de maladies cardiovasculaires étudiés : insuffisance cardiaque sans cardiopathie ischémique associée, ACFA, autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et cardiopathie valvulaire. Les données sur les antécédents cardiovasculaires ont été recueillies dans les dossiers médicaux par des attachés de recherche clinique formés.

Analyse statistique

Nous avons tout d'abord décrit la distribution des maladies cardiovasculaires dans chaque groupe d'âge, puis selon l'âge et le sexe. Pour l'analyse univariée, une analyse de tendance selon l'âge a été réalisée. Une ANOVA a été réalisée pour les variables continues et un test du Chi 2 pour les variables catégorielles. Nous avons par la suite analysé le nombre de maladies cardiovasculaires associées chez un même patient par groupe d'âge et de DFG estimé et testé l'interaction entre l'âge et le DFG estimé. De la même manière, nous avons analysé le nombre de maladies cardiovasculaires associées chez un même patient par groupe d'âge et de sexe et testé l'interaction entre l'âge et le sexe. Nous avons ensuite réalisé des régressions logistiques pour estimer les Odds Ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) pour la maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse selon l'âge, le DFG estimé et

l'albuminurie, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (modèle multivarié 1 : ajusté sur le sexe, le diabète et le statut tabagique) puis sur l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (modèle multivarié 2 : ajusté sur le sexe, le diabète, le statut tabagique, l'HTA et la dyslipidémie). Nous avons testé les interactions avec le sexe, le DFG estimé et le diabète dans l'association entre l'âge et les deux types de maladie cardiovasculaire.

Les données manquantes ont été prises en compte en réalisant des imputations multiples. Pour chaque donnée manquante, 20 imputations ont été réalisées aboutissant à 20 bases de données différentes. Les résultats des 20 bases de données ont été combinés selon les règles de Rubin.(140)

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Foundation, Vienne, Autriche, version 3.3.0 ; package mice). Le seuil de significativité statistique était de 0,05.

II – 4 – Résultats

Caractéristiques de la population d'étude

L'âge moyen des patients inclus était de 66,8 ans. Soixante-cinq pourcent des participants était des hommes et 41,3% présentait un diabète. Les caractéristiques de la population d'étude sont décrites dans le Tableau 9. Soixante-huit patients (2,6%) étaient originaires des Antilles ou d'Afrique sub-saharienne. La MRC était en rapport avec une néphropathie vasculaire chez 26,5% des patients, une néphropathie diabétique chez 19,7% des patients, une néphropathie tubulo-interstitielle chronique chez 11,6% des patients, une polykystose rénale chez 5,3% des patients, les 19,8% restant étant liés à d'autres types de néphropathies incluant les néphropathies d'origine indéterminée. Les patients âgés de plus de 65 ans présentaient plus souvent des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (i.e. diabète, HTA, dyslipidémie) que les patients de moins de 65 ans. Un âge plus élevé était également associé à un DFG estimé plus bas.

Tableau 9 – Caractéristiques de la population d'étude par groupe d'âge.

	Âge (années)				Cohorte CKD REIN	Valeurs imputées (%)
	< 65	[65-74]	[75-84]	≥ 85		
Effectifs (% de la population d'étude)	1059 (34,9)	1057 (34,8)	800 (26,4)	117 (3,9)	3033 (100,0)	
Âge (années)*	52,8 ± 10,0	69,3 ± 2,8	79,0 ± 2,7	87,2 ± 2,1	66,8 ± 12,9	
Sexe masculin**	59,2	69,3	68,6	65,0	65,4	0,0
Diabète**	29,8	49,0	47,9	30,2	41,3	0,7
HTA**	85,0	92,9	94,2	99,1	90,7	0,3
Pression artérielle systolique (mmHg)*	137,0 ± 19,0	144,1 ± 20,5	146,3 ± 20,3	149,1 ± 22,4	142,4 ± 20,4	2,4
Statut tabagique**						
<i>Non-fumeur</i>	42,9	37,3	43,6	46,3	41,3	0,8
<i>Tabagisme sevré</i>	37,8	51,6	51,7	52,8	46,8	
<i>Tabagisme actif</i>	19,3	11,1	4,7	0,9	11,9	
Dyslipidémie**	63,1	81,3	79,4	73,2	74,1	2,5
Index de masse corporelle (kg/m²)*	27,9 ± 6,2	29,8 ± 6,0	28,6 ± 5,1	27,3 ± 4,1	28,7 ± 5,9	2,1
Albuminémie (g/l)*	40,4 ± 4,8	40,2 ± 4,0	39,9 ± 3,9	39,9 ± 4,2	40,2 ± 4,3	18,9
DFG estimé (ml/min/1,73m²)*	34,5 ± 13,1	33,4 ± 12,0	30,9 ± 10,9	27,7 ± 9,9	32,9 ± 12,2	0,0
Albuminurie**						
<i>A1</i>	22,1	29,2	33,3	28,6	27,8	11,2
<i>A2</i>	28,2	31,7	34,9	38,3	31,6	
<i>A3</i>	49,7	39,1	31,8	33,1	40,6	

* Exprimé en moyenne ± écart-type ; ** exprimé en pourcentage pour la catégorie d'âge ; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI ; albuminurie catégorisée selon les grades KDIGO (A1 : normale ; A2 : augmentation modérée ; A3 : augmentation sévère) ; HTA : hypertension artérielle, définie par un antécédent d'HTA ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ; dyslipidémie définie par un antécédent de dyslipidémie ou l'utilisation de traitement hypolipémiant ; diabète défini par un antécédent de diabète ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique ou une hémoglobine glyquée ≥7%.

Prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC

Dans la population d'étude, la prévalence totale des maladies cardiovasculaires était de 47,6%, 24,5% pour la cardiopathie ischémique, 6,0% pour l'artérite des membres inférieurs, 10,0% pour les antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT, 13,1% pour l'insuffisance cardiaque, 11,5% pour l'ACFA, 16,0% pour les autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et 5.8% pour la cardiopathie valvulaire. Bien que le p de tendance avec l'âge fût inférieur au seuil de significativité statistique ($<0,05$) pour l'ensemble des 7 maladies cardiovasculaires étudiées, la prévalence de la cardiopathie ischémique, de l'artérite des membres inférieurs, des antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT et de la cardiopathie valvulaire augmentait jusqu'à la catégorie d'âge [75-84] ans (Figure 18). La prévalence de ces maladies cardiovasculaires n'était pas significativement différente entre les groupes d'âge [75-84] et ≥ 85 ans ($p = 0,22, 0,72, 0,62$ et $0,63$, respectivement). En revanche, la proportion de patients atteints des autres maladies cardiovasculaires était significativement plus importante dans le groupe d'âge ≥ 85 ans comparé au groupe [75-84] ($p < 0,001$ pour l'ACFA, $0,02$ pour l'insuffisance cardiaque, $0,001$ pour les autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque).

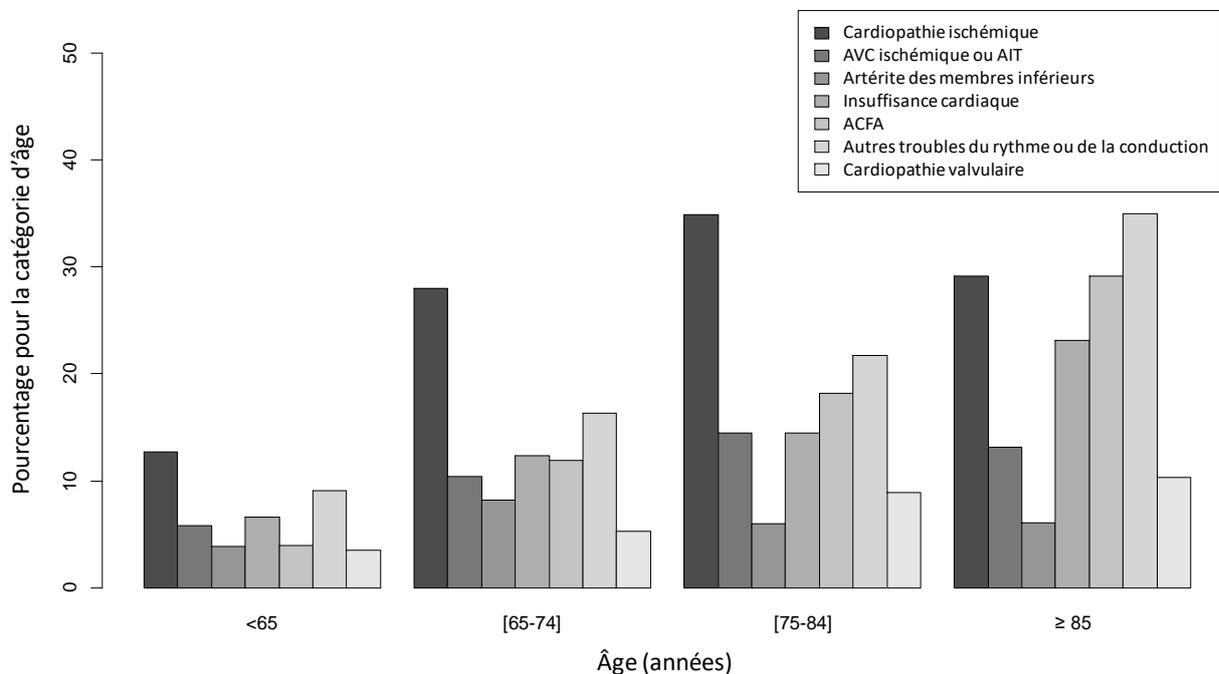


Figure 18 – Prévalence des maladies cardiovasculaires par groupe d'âge dans une population de 3033 patients atteints de maladie rénale chronique (AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire).

La cardiopathie ischémique, les antécédents d'AVC ischémiques ou d'AIT, l'artérite des membres inférieurs, l'ACFA et l'insuffisance cardiaque étaient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (30,3% contre 27,0%, $p<0,001$; 14,9% contre 10,0%, $p<0,001$; 8,0% contre 5,0%, $p<0,001$; 12,9% contre 8,7%, $p=0,001$; 12,6% contre 9,1%, $p=0,004$, respectivement, Figure 19). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les sexes dans la prévalence des autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et de la cardiopathie valvulaire (16,2 contre 15,5%, $p=0,64$; 5,8 contre 5,9%, $p=0,84$, respectivement).

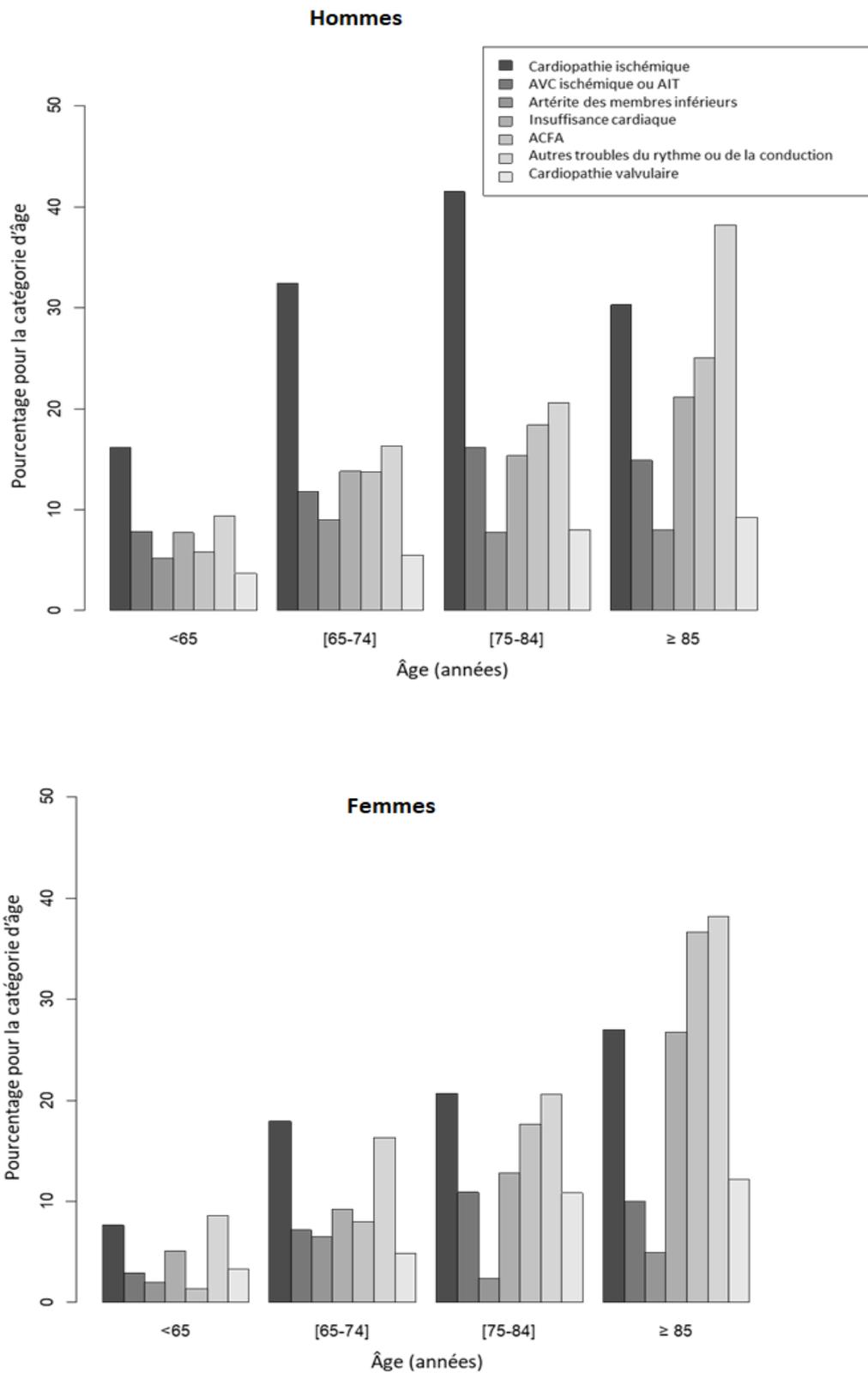


Figure 19 – Prévalence des maladies cardiovasculaires par sexe et par groupe d’âge chez les patients atteints de maladie rénale chronique (AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire).

La proportion de patients avec au moins un diagnostic de maladie cardiovasculaire augmentait avec l'âge et était respectivement de 28,7%, 51,8%, 62,9% et 75,4% dans les groupes d'âge <65, [65-74], [75-84] et ≥ 85 ans ($p < 0,001$, Figure 20). Le nombre moyen de maladies cardiovasculaires associées par patient (\pm écart-type) était de $0,85 \pm 1,14$ dans l'ensemble de la population et respectivement de $0,43 \pm 0,85$, $0,93 \pm 1,16$, $1,19 \pm 1,22$ et $1,47 \pm 1,25$ dans les groupes d'âge <65, [65-74], [75-84] et ≥ 85 ans ($p < 0,001$). L'association entre un DFG estimé < 30 ml/min/1,73m² et un nombre élevé de maladies cardiovasculaires associées par patient (en comparaison avec les patients ayant un DFG estimé ≥ 30 ml/min/1,73m²) était seulement observée chez les patients âgés de plus de 65 ans (p d'interaction entre l'âge et le DFG estimé = 0,03). L'association entre le nombre de maladies cardiovasculaires associées par patient et le sexe est montrée dans la Figure 21. Bien que le nombre de maladies cardiovasculaires par patient fût plus important chez les hommes que chez les femmes, il n'y avait pas d'interaction significative entre l'âge et le sexe ($p=0,21$).

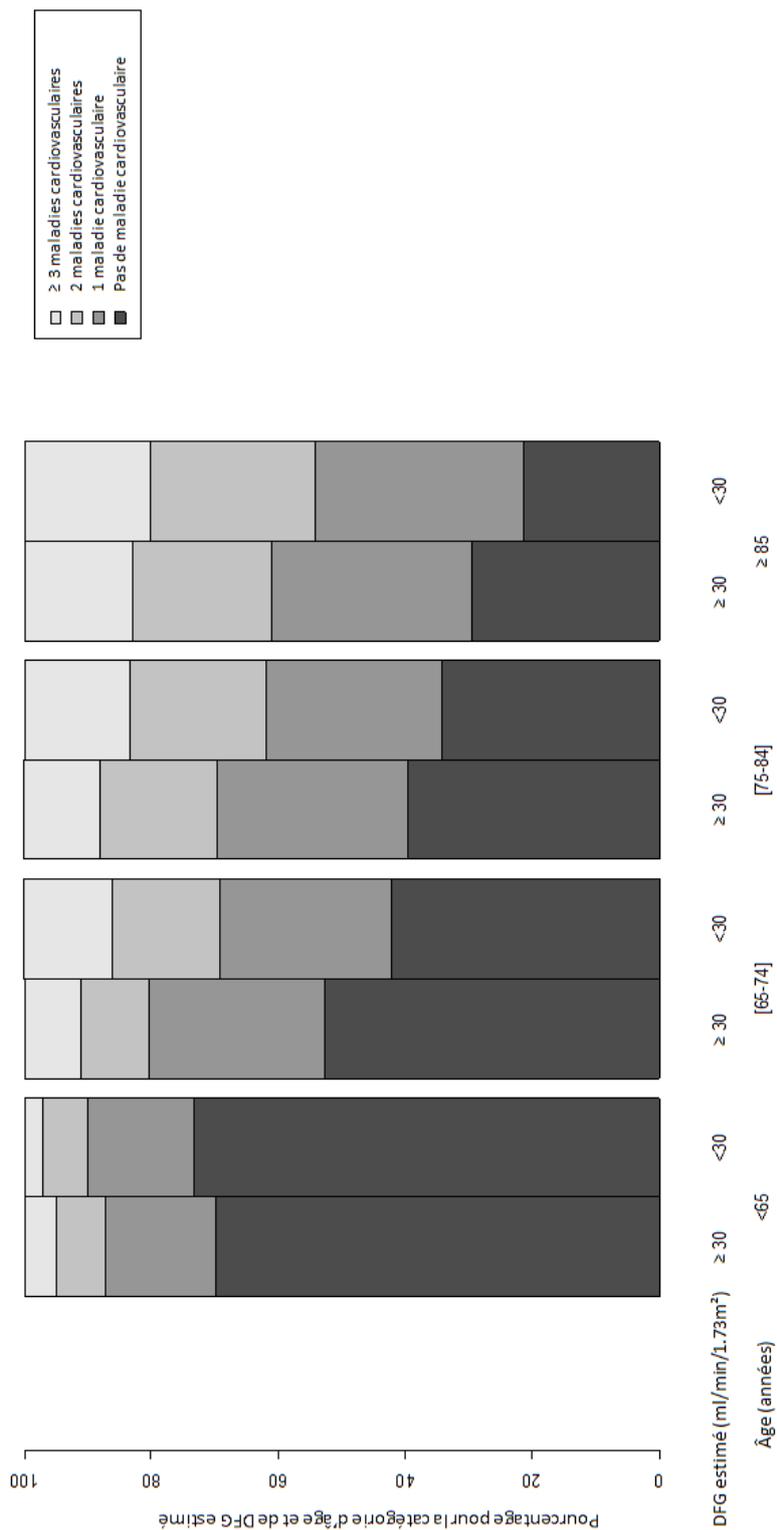


Figure 20 – Nombre de maladies cardiovasculaires associées par patient selon l'âge et le débit de filtration glomérulaire estimé chez 3033 patients atteints de maladie rénale chronique (DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI ; les maladies cardiovasculaires incluent : cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral ischémique ou accident ischémique transitoire, artérite des membres inférieurs, insuffisance cardiaque,

fibrillation atriale, autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et cardiopathie valvulaire).

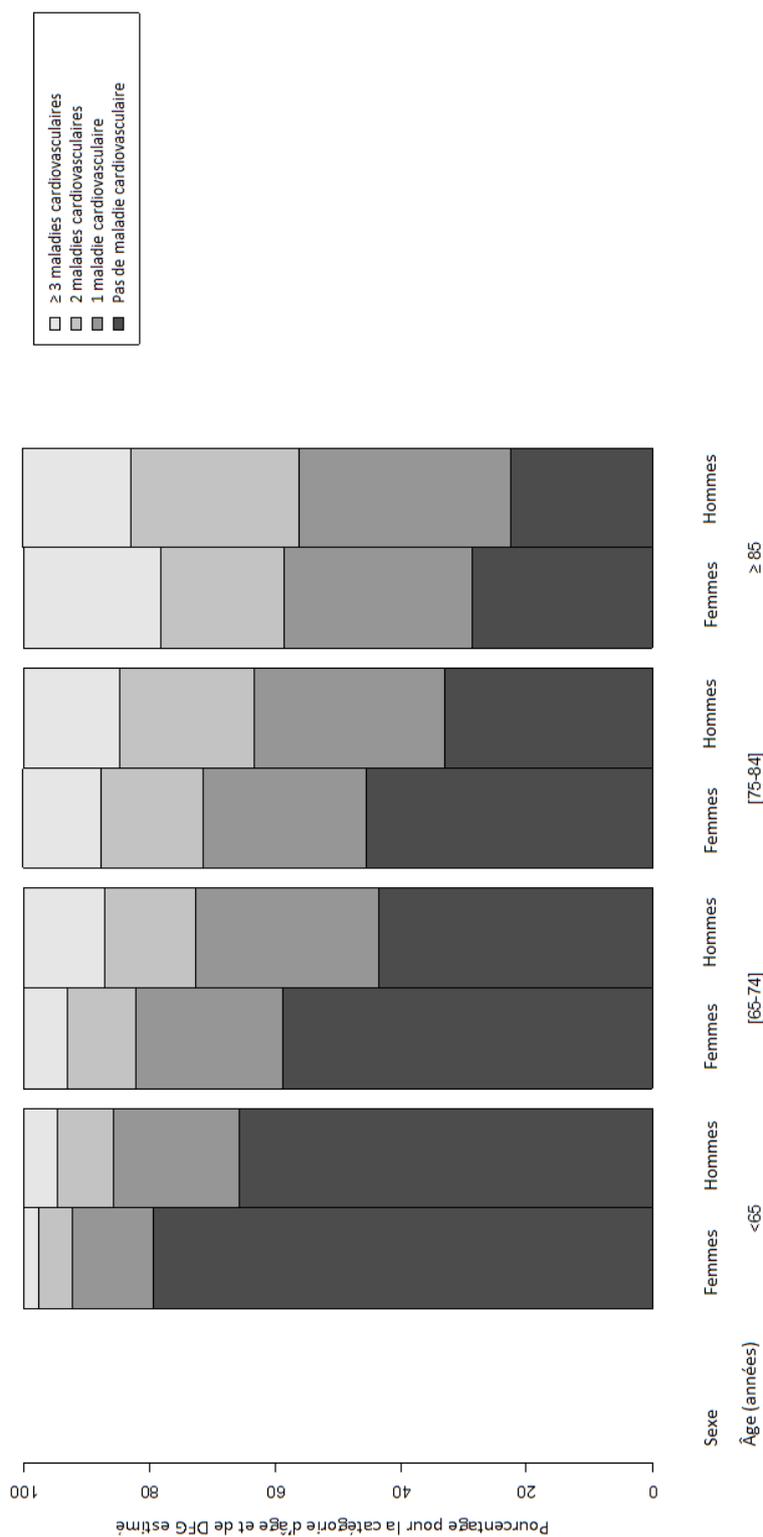


Figure 21 – Nombre de maladies cardiovasculaires associées par patient selon l’âge et le sexe chez 3033 patients atteints de maladie rénale chronique (les maladies cardiovasculaires incluent : cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral ischémique ou accident ischémique transitoire, artérite des membres inférieurs, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et cardiopathie valvulaire).

Maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse

Trente et un pourcent des patients avait un antécédent de maladie cardiovasculaire athéromateuse et 27,3% un antécédent de maladie cardiovasculaire non-athéromateuse. La proportion de patients atteints de maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse est montrée dans la Figure 22. Un antécédent de maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse était simultanément présent chez 4,9%, 12,1%, 17,9% et 18,8% des patients des groupes d'âge <65, [65-74], [75-84] et ≥ 85 ans respectivement. Les facteurs associés aux maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse sont décrits dans les Tableaux 10 et 11. L'âge était significativement associé aux deux types de maladie cardiovasculaire. L'OR du groupe d'âge ≥ 85 ans était plus bas que celui du groupe [75-84] pour la maladie cardiovasculaire athéromateuse mais pas pour la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse. En analyse multivariée, tous les facteurs étudiés étaient associés à la maladie cardiovasculaire athéromateuse, exceptées l'HTA et l'albuminurie. L'âge et le diabète étaient les seuls facteurs significativement associés à la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse.

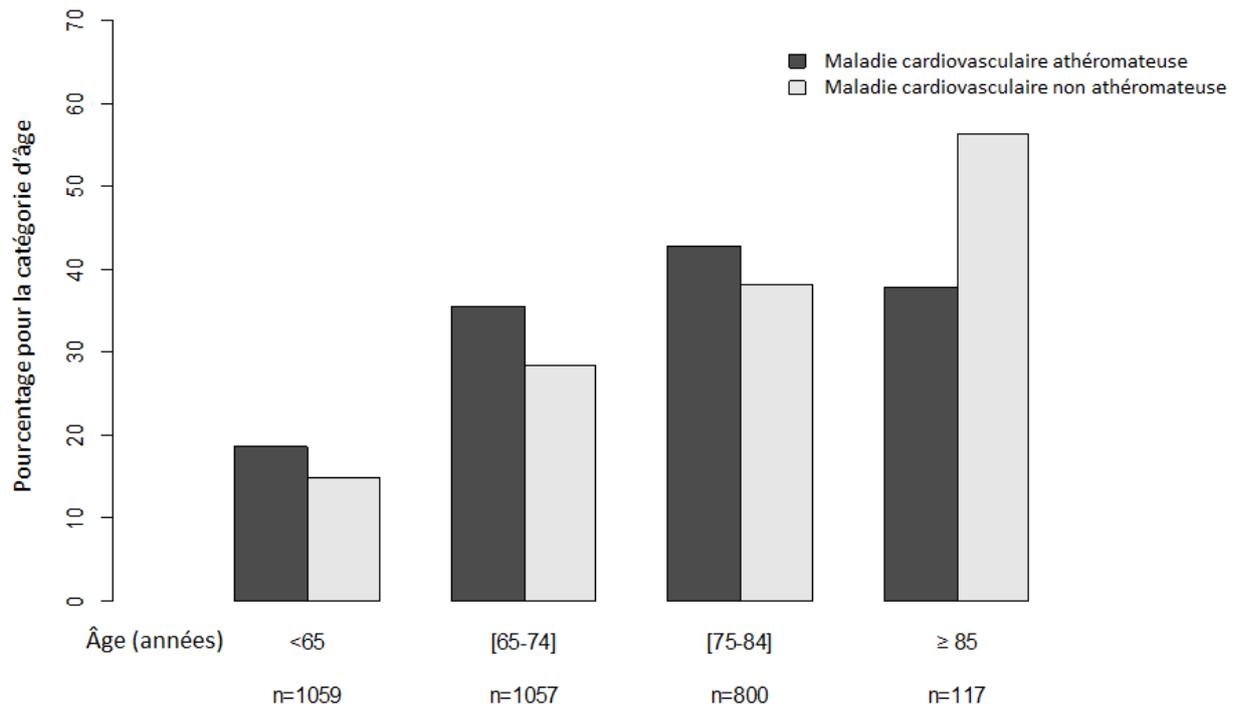


Figure 22 – Prévalence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse selon l'âge dans une population de 3033 patients atteints de maladie rénale chronique (la maladie cardiovasculaire athéromateuse inclue la cardiopathie ischémique, l'artérite des membres inférieurs, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou les accidents ischémiques transitoires sans antécédent de fibrillation atriale associé ; la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse inclue l'insuffisance cardiaque sans antécédent de cardiopathie ischémique, la fibrillation atriale, les autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et la cardiopathie valvulaire).

Tableau 10 – Associations avec la maladie cardiovasculaire athéromateuse dans une population de 3033 patients atteints de maladie rénale chronique.

Variable	Patients atteints (%)	Analyse univariée		Modèle multivarié 1		Modèle multivarié 2	
		OR (IC95%)	P	OR (IC95%)*	P	OR (IC95%)**	P
Âge (années)							
< 65	18,7	1		1		1	
[65-74]	35,5	2,40 (1,96-2,93)		1,99 (1,61-2,46)		1,80 (1,46-2,24)	
[75-84]	42,9	3,27 (2,65-4,03)		2,89 (2,30-3,62)		2,68 (2,13-3,37)	
≥ 85	37,8	2,65 (1,79-3,98)	<0,001	2,72 (1,77-4,18)	<0,001	2,58 (1,66-4,01)	<0,001
Sexe							
Femmes	20,1	1		1		1	
Hommes	37,8	2,41 (2,02-2,88)	<0,001	1,88 (1,54-2,31)	<0,001	1,89 (1,54-2,32)	<0,001
DFG estimé (ml/min/1,73m²)							
≥ 30	29,2	1		1		1	
< 30	34,7	1,29 (1,11-1,51)	0,001	1,21 (1,01-1,44)	0,03	1,23 (1,03-1,47)	0,02
Albuminurie (grade)							
A1	28,5	1		1		1	
A2	30,9	1,12 (0,90-1,40)		0,97 (0,77-1,23)		0,97 (0,76-1,23)	
A3	34,4	1,32 (1,08-1,61)	0,01	1,12 (0,89-1,41)	0,28	1,04 (0,82-1,31)	0,71
Diabète							
Non	23,0	1		1		1	
Oui	44,0	2,63 (2,25-3,08)	<0,001	2,33 (1,97-2,75)	<0,001	1,98 (1,66-2,35)	<0,001
Statut tabagique							
Non-fumeur	23,2	1		1		1	
Tabagisme sévère	39,4	2,15 (1,81-2,55)	<0,001	1,59 (1,31-1,93)	<0,001	1,50 (1,23-1,83)	<0,001
Tabagisme actif	30,6	1,46 (1,12-1,90)	0,004	1,59 (1,18-2,12)	0,002	1,52 (1,13-2,05)	0,01
HTA							
Non	20,1	1				1	
Oui	32,8	1,94 (1,43-2,64)	<0,001			1,02 (0,73-1,44)	0,89
Dyslipidémie							
Non	12,7	1				1	
Oui	38,3	4,28 (3,39-5,40)	<0,001			3,01 (2,35-3,85)	<0,001

*Odds ratio ajustés sur l'âge, le sexe, le DFG estimé, l'albuminurie, le diabète et le statut tabagique; **Odds ratio ajustés sur l'âge, le sexe, le DFG estimé, l'albuminurie, le diabète, le statut tabagique, l'HTA et la dyslipidémie ; les résultats en rouge correspondent aux résultats statistiquement significatifs ; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI; albuminurie catégorisée selon les grades KDIGO (A1 : normale ; A2 : augmentation modérée ; A3 : augmentation sévère) ; HTA : hypertension artérielle définie par un antécédent d'HTA ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur ; dyslipidémie définie par un antécédent de dyslipidémie ou l'utilisation de traitement hypolipémiant ; diabète défini par un antécédent de diabète ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique ou une hémoglobine glyquée ≥7% ; la maladie cardiovasculaire athéromateuse inclue la cardiopathie ischémique, l'artérite des membres inférieurs, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou les

accidents ischémiques transitoires non associés à un antécédent de fibrillation atriale ; OR obtenus par régression logistique univariée et multivariée.

Tableau 11 – Associations avec la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse dans une population de 3033 patients atteints de maladie rénale chronique.

Variable	Patients atteints (%)	Analyse univariée		Modèle multivarié 1		Modèle multivarié 2	
		OR (IC95%)	P	OR (IC95%)*	P	OR (IC95%)**	P
Âge (années)							
< 65	14,9	1		1		1	
[65-74]	28,4	2,27 (1,83-2,81)		2,07 (1,66-2,58)		2,03 (1,63-2,54)	
[75-84]	38,1	3,51 (2,81-4,38)		3,15 (2,50-3,97)		3,10 (2,45-3,91)	
≥ 85	56,4	7,39 (4,94-11,1)	<0,001	7,04 (4,67-10,6)	<0,001	6,94 (4,60-10,5)	<0,001
Sexe							
Femmes	24,4	1		1		1	
Hommes	28,9	1,26 (1,06-1,50)	0,01	1,21 (1,00-1,48)	0,054	1,21 (0,99-1,48)	0,06
DFG estimé (ml/min/1,73m²)							
≥ 30	25,6	1		1		1	
< 30	29,4	1,21 (1,03-1,42)	0,02	1,16 (0,97-1,38)	0,10	1,16 (0,97-1,38)	0,10
Albuminurie (grade)							
A1	29,4	1		1		1	
A2	28,0	0,93 (0,75-1,16)		0,89 (0,71-1,13)		0,89 (0,71-1,13)	
A3	25,4	0,82 (0,67-1,00)	0,05	0,85 (0,67-1,06)	0,16	0,84 (0,67-1,06)	0,14
Diabète							
Non	24,0	1		1		1	
Oui	32,1	1,50 (1,11-2,03)	0,01	1,38 (1,16-1,64)	0,002	1,35 (1,13-1,61)	<0,001
Statut tabagique							
Non-fumeur	27,1	1		1		1	
Tabagisme sévère	29,1	1,10 (0,93-1,30)	0,27	0,96 (0,79-1,16)	0,66	0,95 (0,78-1,15)	0,61
Tabagisme actif	21,1	0,72 (0,54-0,95)	0,02	0,93 (0,69-1,26)	0,63	0,92 (0,68-1,25)	0,60
HTA							
Non	20,6	1				1	
Oui	28,0	1,50 (1,11-2,03)	0,01			1,02 (0,74-1,41)	0,89
Dyslipidémie							
Non	12,7	1				1	
Oui	38,3	1,43 (1,17-1,72)	<0,001			1,13 (0,91-1,39)	0,28

*Odds ratio ajustés sur l'âge, le sexe, le DFG estimé, l'albuminurie, le diabète et le statut tabagique; **Odds ratio ajustés sur l'âge, le sexe, le DFG estimé, l'albuminurie, le diabète, le statut tabagique, l'HTA et la dyslipidémie ; les résultats en rouge correspondent aux résultats statistiquement significatifs ; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI; albuminurie catégorisée selon les grades KDIGO (A1 : normale ; A2 : augmentation modérée ; A3 : augmentation sévère) ; HTA : hypertension artérielle définie par un antécédent d'HTA ou l'utilisation de traitement antihypertenseur ; dyslipidémie définie par un antécédent de dyslipidémie ou l'utilisation de traitement hypolipémiant ; diabète défini par un antécédent de diabète ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique ou une hémoglobine glyquée ≥7% ; la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse inclue l'insuffisance cardiaque sans antécédent de cardiopathie ischémique, la fibrillation atriale, les autres troubles du rythme ou de la conduction

cardiaque et la cardiopathie valvulaire ; OR obtenus par régression logistique univariée et multivariée.

L'association entre maladie cardiovasculaire athéromateuse ou non-athéromateuse et l'âge n'était pas modifiée par le sexe ou le DFG estimé (p d'interaction = 0,39 et 0,58 respectivement). En revanche, l'association entre le diabète et la maladie cardiovasculaire athéromateuse était moins forte chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes (p d'interaction entre l'âge et le diabète = 0,005 ; Figure 23). Cette interaction n'a pas été observée pour l'association avec la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse.

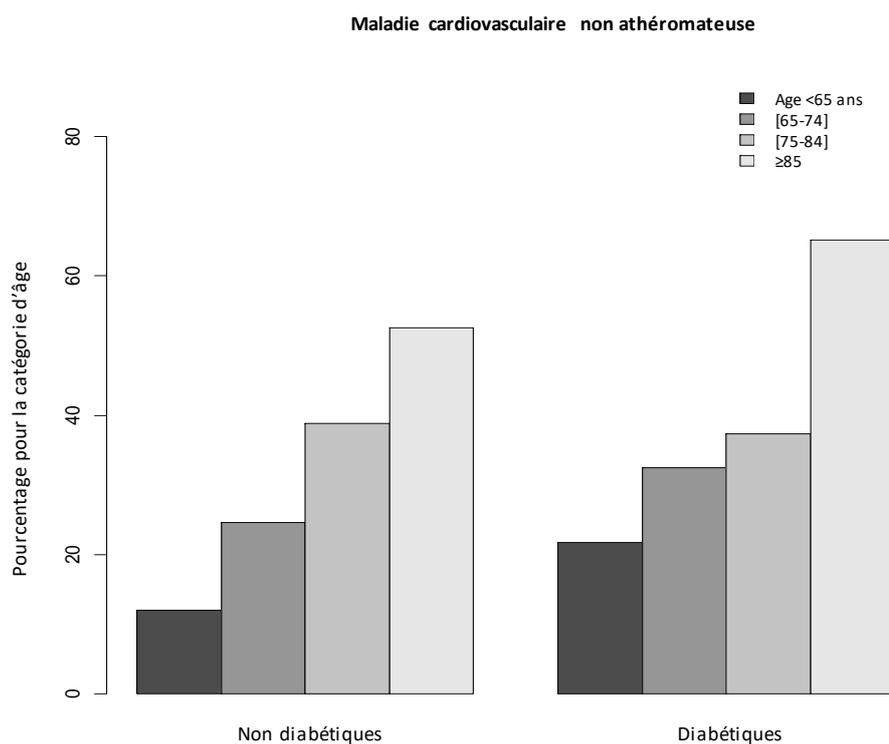
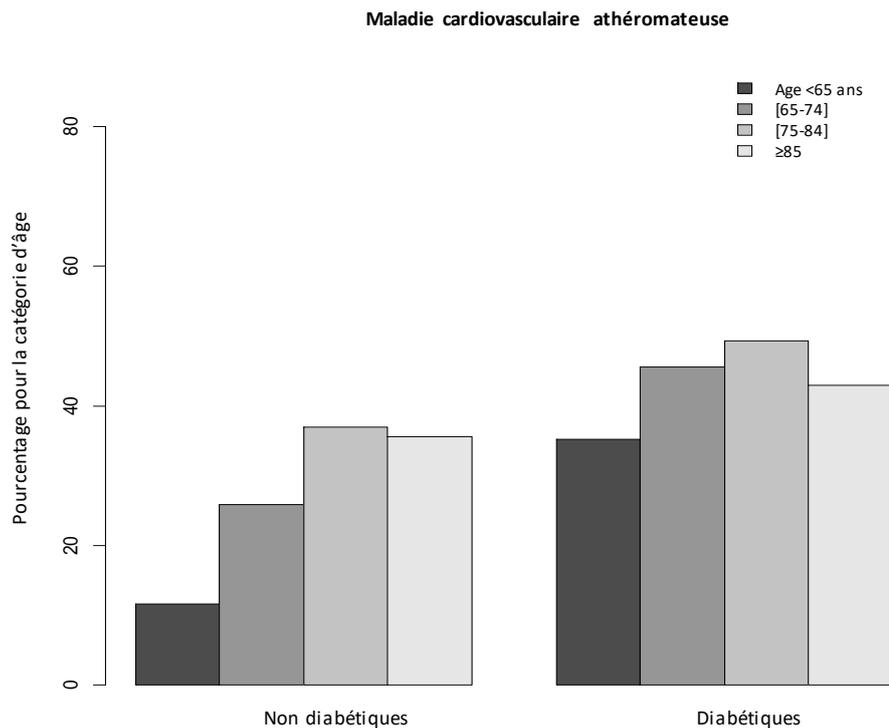


Figure 23 – Prévalence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse selon l'âge et le statut diabétique dans une population de 3033 patients atteints de maladie rénale chronique (la maladie cardiovasculaire athéromateuse inclue la cardiopathie ischémique, l'artérite des membres inférieurs, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou les

accidents ischémiques transitoires sans antécédent de fibrillation atriale associé ; la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse inclue l'insuffisance cardiaque sans antécédent de cardiopathie ischémique, la fibrillation atriale, les autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque et la cardiopathie valvulaire).

II – 5 – Discussion

Dans cette cohorte de patients atteints de MRC, nous avons retrouvé une prévalence élevée des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse. Les patients âgés atteints de MRC présentaient une prévalence plus élevée des maladies cardiovasculaires et un plus grand nombre de maladies cardiovasculaires associées que les patients les plus jeunes (i.e. <65 ans). A notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer l'association entre maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse, l'âge et le DFG chez des patients atteints de MRC. Nous avons notamment montré que la prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse était similaire dans tous les groupes d'âge, sauf après 85 ans, où la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse devenait prédominante. Les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (âge, diabète, dyslipidémie, statut tabagique, mais pas l'HTA) étaient associés à l'existence d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse, mais seuls l'âge et le diabète étaient associés à la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse. Un DFG bas était associé à une plus grande prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse mais pas une protéinurie élevée.

Le lien étroit entre MRC et maladie cardiovasculaire est établi de longue date.(52,122) Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès chez les patients atteints de MRC, avec une augmentation de la proportion des décès d'origine cardiovasculaire avec la baisse du DFG et l'augmentation de la protéinurie.(23,52) Dans notre étude, la prévalence des différentes maladies cardiovasculaires étudiées était similaire à celle retrouvée dans d'autres études incluant des patients atteints de MRC non au stade d'IRT. Nous avons trouvé une prévalence de la cardiopathie ischémique de 24,5% (contre 6% à 26% dans les études antérieures) ; 13,1% pour l'insuffisance cardiaque (contre 4% à 43%) ; 6,0% pour l'artérite des membres inférieurs (contre 3% à 20%) ; 11,4% pour l'ACFA (contre 8% à 18%) ; 10,1% pour les antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT (contre 6 à 16%).(58,122,141–147) La prévalence

des cardiopathies valvulaires était cependant légèrement inférieure à celle retrouvée dans la littérature : 6,2% contre 8% à 12% dans une étude antérieure.(143) La prévalence des autres troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (autres que l'ACFA) n'a pas été décrite précédemment à notre connaissance. La prévalence de ces maladies cardiovasculaires était moindre que celle retrouvée dans des populations de patients atteints d'IRT, avec notamment une prévalence allant jusqu'à 50% pour la cardiopathie ischémique et 27% pour l'ACFA chez ces patients.(54,57-59) En outre, peu d'études ont évalué l'impact de l'âge sur la prévalence des maladies cardiovasculaires dans une population de patients atteints de MRC. Dans la population générale, la prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les octogénaires a été décrite entre 10 et 18% et celle de l'ACFA entre 9% et 17%.(58,126,148,149) Cette prévalence était plus élevée dans notre population chez les patients d'âge équivalent, probablement du fait de la forte prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'impact de la MRC.

La polyopathie est fréquente chez les sujets âgés.(72) Bowling et al. ont montré que la MRC était associée à l'accumulation de syndromes gériatriques chez les patients de plus de 75 ans, comme les chutes ou les troubles cognitifs.(87) Nos résultats montrent que le vieillissement est associé à une polyopathie cardiovasculaire chez les patients atteints de MRC. De plus, l'association entre un DFG bas et la polyopathie cardiovasculaire était seulement observée chez les patients de plus de 65 ans dans notre étude.

La prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse augmentait avec l'âge. L'âge est un des principaux facteurs de risque d'athérome chez les patients atteints de MRC.(150) Cependant, nous avons trouvé une moindre prévalence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse après l'âge de 85 ans, en comparaison avec les patients de la catégorie [75-84] ans, due à une moindre prévalence de la cardiopathie ischémique et des AVC. Ceci est sans doute plus en rapport avec un taux de mortalité élevé chez les patients âgés atteints de MRC et de maladie cardiovasculaire athéromateuse, plutôt qu'à une diminution de l'incidence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse dans cette catégorie d'âge. De plus, l'âge était associé à une diminution de la force de l'association entre diabète et maladie cardiovasculaire athéromateuse, ce qui était probablement également lié à un biais de survie. En effet, les patients âgés atteints de MRC, de diabète et de maladie cardiovasculaire athéromateuse ont probablement un risque de décès élevé. En revanche, la prévalence de la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse était plus importante chez les patients âgés de plus de 85 ans, comparés à la catégorie d'âge [75-84] ans. La maladie cardiovasculaire non-athéromateuse touchait plus de la moitié des patients de plus de 85 ans.

Bien que les maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse étaient plus fréquentes chez les patients avec un DFG bas, l'association entre le stade de la MRC et les deux types de maladie cardiovasculaire était faible. Ceci peut partiellement être expliqué par le fait que notre étude ne s'intéresse qu'aux stades 3 et 4 de la MRC, qui ont peut-être un risque cardiovasculaire relativement similaire, mais différent de celui des stades 1-2 ou des stades 5 de la MRC. Un biais de survie peut également expliquer ces résultats, car pour atteindre le stade 4 de la MRC, il faut qu'un patient ait survécu au stade 3. De plus, la progression de la MRC est un facteur de risque majeur d'athérome, mais qui ne pouvait être pris en compte dans notre analyse du fait de son caractère transversal.(150)

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre albuminurie et maladie cardiovasculaire en analyse multivariée mais seulement une association avec la maladie cardiovasculaire athéromateuse en analyse univariée. L'augmentation du risque cardiovasculaire associée à une albuminurie élevée a été documentée dans de grandes cohortes prospectives.(10,16,84–86) L'albuminurie est un marqueur de dysfonction endothéliale, ce qui pourrait expliquer une association plus forte avec la maladie cardiovasculaire athéromateuse.(52) Cependant, l'association entre albuminurie et les deux types de maladie cardiovasculaire étudiés n'a jamais été étudiée de manière prospective. L'absence d'association dans la présente étude est peut-être justement liée à son caractère transversal. En effet, dans notre étude, l'albuminurie a pu être mesurée longtemps après le début de la maladie cardiovasculaire, la date du diagnostic de la maladie cardiovasculaire étant inconnue. C'est également la raison pour laquelle nous n'avons pas étudié les associations entre maladie cardiovasculaire et les facteurs de risque dits non-conventionnels, comme l'inflammation ou les anomalies du métabolisme phosphocalcique.

L'identification de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de MRC est primordiale afin d'élaborer des stratégies de prévention chez ces patients. Bien qu'un nombre important de patients présentât simultanément une maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse, les deux types de maladies cardiovasculaires différaient dans leurs associations avec les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. La maladie cardiovasculaire athéromateuse était associée aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels étudiés. Cependant, après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire, nous n'avons pas retrouvé d'association avec l'HTA, probablement du fait d'une prévalence très élevée de l'HTA dans notre population. En revanche, la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse était uniquement associée à l'âge et au diabète. Des études antérieures ont montré que la force de l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire

traditionnels et la cardiopathie ischémique d'une part et les AVC d'autre part était différente.(151) L'incidence de l'insuffisance cardiaque est aussi plus fortement associée au diabète qu'aux autres facteurs de risque cardiovasculaire.(152) De plus, l'âge est un facteur de risque majeur d'ACFA, alors que l'association entre l'ACFA et les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels est différente que celle des mêmes facteurs de risque avec les maladies cardiovasculaires athéromateuses.(153) Il a ainsi été montré dans une analyse de 32 cohortes que l'incidence de l'ACFA était augmentée en cas de présence des facteurs de risque cardiovasculaire classiques, excepté pour la dyslipidémie ou une pression artérielle diastolique élevée qui étaient associées à une incidence moindre.(153) Ainsi, les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et les différents types de maladie cardiovasculaire sont sans doute différentes.

Cette étude a plusieurs forces. Premièrement, nous avons utilisé les données d'une importante cohorte prospective représentative des patients atteints de MRC suivis en Néphrologie en France. La distribution des maladies causales de la MRC était notamment similaire à celle observée chez les patients en IRT en France.(81) Deuxièmement, la population étudiée présente un large éventail d'âges différents, permettant ainsi d'étudier l'association entre MRC et maladie cardiovasculaire dans plusieurs groupes d'âge, y compris chez les patients de plus de 75 ans. Notre étude a cependant plusieurs limites. Tout d'abord, le caractère transversal de l'étude ne permet pas de parler de causalité au sujet des associations étudiées. En effet, la chronologie entre la survenue des événements cardiovasculaires et l'apparition des facteurs de risque étudiés n'est pas connue. Cependant, l'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de l'âge sur la prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse dans cette population. Deuxièmement, l'information sur les maladies cardiovasculaires était recueillie à partir des dossiers médicaux dont l'exhaustivité peut varier d'un centre à un autre. De plus, les maladies cardiovasculaires, notamment la cardiopathie ischémique, ont parfois une présentation atypique chez les patients âgés, diabétiques ou atteints de MRC, aboutissant à un retard ou à une absence de diagnostic.(59) Il est donc possible que nous n'ayons pas l'ensemble des diagnostics de maladie cardiovasculaire, ce qui voudrait dire que nous sous-estimons la prévalence des maladies cardiovasculaires étudiées. Troisièmement, nous ne pouvons pas exclure que certaines catégories de patient (par exemple les patients diabétiques) bénéficient d'une surveillance accrue sur le plan cardiovasculaire par rapport à d'autres (par exemple les sujets âgés). En quel cas, nous sous-estimons encore probablement l'ampleur de la problématique des maladies cardiovasculaires chez les patients âgés atteints de

MRC. Enfin, nous ne pouvons pas exclure que certains AVC ischémiques ou AIT classés dans la maladie athéromateuse soient en fait d'origine cardio-embolique avec une ACFA méconnue.(154)

En conclusion, les maladies cardiovasculaires sont particulièrement fréquentes chez les personnes âgées atteintes de MRC. En outre, malgré un risque cardiovasculaire important, peu de patients âgés atteints de MRC sont inclus dans les études interventionnelles évaluant la prise en charge maladies cardiovasculaires.(36,67,68,155) De nouvelles études longitudinales sont nécessaires pour évaluer l'incidence, le risque de morbidité et de décès des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse, ainsi que pour mieux caractériser les mécanismes reliant les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et les facteurs de risque non-conventionnels à ces deux types de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de MRC.

III – OBJECTIF 2 : UTILISATION DES MEDICAMENTS A VISEE CARDIOVASCULAIRE SELON L'AGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RENALE CHRONIQUE

III – 1 – Contexte

Les recommandation actuelles pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires sont basées sur des études de niveau de preuve élevé, avec de nombreuses données issues d'essais randomisés contrôlés.(156–163) Cependant, les patients âgés sont souvent exclus de ces essais cliniques. Dans une analyse de l'ensemble des essais concernant la cardiopathie ischémique enregistrés sur Clinicaltrial.gov entre 2006 et 2016, les auteurs ont trouvé que 53% d'entre eux excluait explicitement les patients âgés de plus de 75-80 ans et que 17% supplémentaires n'avait pas inclus de patients âgés de plus de 80 ans, les patients âgés de plus de 75 ans représentant *in fine* 12.3% des patients inclus dans l'ensemble des essais.(164) De plus, si un essai clinique n'inclue pas explicitement de limite d'âge, les patients les plus âgés peuvent ne pas être inclus du fait de leurs comorbidités, particulièrement chez les sujets âgés polypathologiques ou présentant des syndromes gériatriques.(64,164,165) Ainsi, avant leur mise sur le marché, il n'existe aucune donnée d'efficacité mais également de tolérance chez les sujets âgés pour plus de la moitié des médicaments.(166) Cependant, sur les dernières années, de moins en moins d'essais cliniques excluent les patients sur un critère d'âge injustifié.(167) De la même manière, les patients atteints de MRC sont souvent exclus des essais cliniques concernant les maladies cardiovasculaires.(62,63) Plus de la moitié des essais cliniques dans la cardiopathie ischémique ou l'insuffisance cardiaque publiés entre 2006 et 2014 excluait les patients atteints de MRC.(168) Nous avons vu dans le premier objectif de cette thèse que les patients âgés atteints de MRC présentaient de nombreuses maladies cardiovasculaires. Les patients âgés atteints de MRC sont donc très fréquemment exclus des essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements des maladies cardiovasculaires et les recommandations actuelles ne répondent donc pas à la question de la prise en charge de ces patients.

Bien que les patients atteints de MRC non dialysés soient peu inclus dans les essais cliniques, des données existent dans cette population sur l'efficacité des antiagrégants plaquettaires, des inhibiteurs du SRA et des hypolipémiants dans la cardiopathie ischémique, des bêtabloquants et des inhibiteurs du SRA dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.(57–59,65,66) En revanche, les données sur l'efficacité des bêtabloquants dans la cardiopathie

ischémique ou sur celles des anticoagulants oraux dans l'ACFA chez les patients atteints de MRC stade 4 ou 5 sont plus limitées et souvent issues d'études observationnelles.(54,65,169) En outre, peu de données sur la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires existent chez les patients dialysés.(54,65) Par ailleurs, si les maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC sont à la fois en rapport avec des facteurs de risque traditionnels (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac) et non-conventionnels (spécifiques de la MRC comme les anomalies du métabolisme phosphocalcique), peu d'essais cliniques ont montré l'efficacité des interventions sur les facteurs de risque non-conventionnels dans la réduction des événements cardiovasculaires majeurs, la correction complète d'une anémie par EPO recombinante étant même associée à une augmentation du risque d'AVC.(52) Ainsi, d'après la plupart des recommandations, les patients atteints de MRC non dialysés et de maladie cardiovasculaire doivent être traités avec les mêmes classes médicamenteuses que les patients non atteints de MRC, hormis les éventuelles contre-indications médicamenteuses ou problématiques d'adaptation posologique à la fonction rénale.(156–162) Comme chez les patients atteints de MRC non dialysés, les mêmes classes médicamenteuses sont recommandées chez les patients âgés que chez les plus jeunes en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, avec des données d'efficacité existant notamment sur l'utilisation des hypolipémiants dans la cardiopathie ischémique et des anticoagulants oraux dans l'ACFA.(156–163,170–172) En prévention primaire, les recommandations diffèrent entre sujets jeunes et sujets âgés, notamment sur l'utilisation des statines dans le traitement de la dyslipidémie.(173)

Les personnes âgées sont particulièrement à risque de iatrogénie.(114) Ce surrisque peut être expliqué par les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, l'accumulation de maladies chroniques rendant les organes particulièrement susceptibles aux effets indésirables médicamenteux et la polymédication aboutissant à des interactions médicamenteuses fréquentes.(71,174) Les traitements des maladies cardiovasculaires représentent une proportion importante des médicaments pourvoyeurs de iatrogénie, notamment les antithrombotiques via les hémorragies digestives ou les hématomes intracrâniens, les antihypertenseurs et les diurétiques via l'hypotension orthostatique induisant des chutes, les troubles ioniques ou l'IRA.(70,114) Il est à noter qu'un DFG bas est également un facteur de risque important de iatrogénie chez les sujets âgés.(174)

Les particularités de la prescription médicamenteuse en Gériatrie ont mené aux concepts d'*underuse*, *misuse* et *overuse*.(70) *Underuse* correspond à la non-utilisation d'un médicament dont le patient âgé pourrait potentiellement bénéficier, aboutissant ainsi à une perte de chance

pour le patient. *Misuse* correspond à l'utilisation d'un médicament dont la balance bénéfice-risque est défavorable chez le sujet âgé. *Overuse* correspond à l'utilisation d'un médicament non-indiqué chez le sujet âgé, aboutissant à un risque iatrogène inutile.(70) Plus récemment, est apparu le concept de prescription appropriée ou inappropriée. Plusieurs listes de prescriptions inappropriées sont actuellement disponibles, les plus utilisées étant les critères de Beers (médicaments inappropriés) ou les critères STOPP and START (médicaments inappropriés pour STOPP et potentiellement bénéfiques pour START).(175,176) Les prescriptions inappropriées selon les critères de Beers sont associées à un surrisque de décès chez les sujets âgés et selon les critères STOPP/START à un surrisque d'hospitalisation.(177,178) L'utilisation des critères STOPP/START a permis de diminuer les effets indésirables médicamenteux chez les patients hospitalisés.(175) On retrouve parmi les classes médicamenteuses incluses dans les critères START, donc potentiellement bénéfiques pour les sujets âgés, l'utilisation des anticoagulants oraux dans l'ACFA, des antiagrégants plaquettaires, des inhibiteurs du SRA, des bêtabloquants et des statines dans la cardiopathie ischémique.(175) Bien qu'important, le concept de prescription inappropriée n'explique cependant pas l'ensemble de la iatrogénie médicamenteuse, les hospitalisations urgentes pour iatrogénie étant notamment en grande partie due à des prescriptions pouvant être qualifiées d'appropriées, notamment de traitements antithrombotiques.(114)

Il a été montré que les patients atteints de MRC recevaient moins souvent les médicaments recommandés dans différentes maladies cardiovasculaires, en comparaison des patients non atteints de MRC, notamment les anticoagulants oraux dans l'ACFA, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants, les inhibiteurs du SRA et les hypolipémiants dans la cardiopathie ischémique.(59,169,179–186) De plus, l'âge est également associé à une sous-utilisation des médicaments à visée cardiovasculaire dans des populations non spécifiquement atteintes de MRC, notamment les traitements de la cardiopathie ischémique et les anticoagulants oraux dans l'ACFA.(180–182,187–190) Cependant, l'impact de l'âge sur l'utilisation des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de MRC a été peu étudié.

En analysant les données issues de la cohorte CKD REIN, nous avons essayé de déterminer l'impact de l'âge et du DFG sur l'utilisation de médicaments recommandés dans plusieurs maladies cardiovasculaires. Nous avons fait l'hypothèse que les patients âgés atteints de MRC et de maladie cardiovasculaire seraient moins souvent traités par ces traitements recommandés que les plus jeunes.

III – 2 – Méthodes

Population

Tout comme le premier objectif de thèse, l'analyse du second objectif est une analyse transversale des patients inclus dans la cohorte CKD REIN (se référer à la section II – 2 pour les détails sur la cohorte). L'analyse a porté sur les patients atteints de cardiopathie ischémique, d'ACFA avec indication à un traitement anticoagulant oral et aux antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT.

Variables

De nombreuses données médicales (variables cliniques, bilans biologiques, antécédents et prise en charge néphrologique, comorbidités, médicaments utilisés) et socio-démographiques ont été recueillies dans le cadre de la cohorte CKD REIN. Pour les données concernant les médicaments, il était demandé aux patients de rapporter leurs ordonnances des trois derniers mois à chaque visite médicale. Les médicaments utilisés étaient par la suite recueillis par des attachés de recherche clinique et enregistrés selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique.

La population a été catégorisée en 4 groupes d'âge : <65, [65-74], [75-84] et ≥ 85 ans. Le DFG était estimé à partir de la créatininémie en utilisant l'équation CKD EPI. L'équation CKD EPI a été corrigée pour l'ethnie chez les patients originaires des Antilles ou d'Afrique subsaharienne, comme recommandé.(138) Les participants de l'étude ont été catégorisés en 2 groupes selon leur DFG estimé : ≥ 30 et < 30 ml/min/1,73m². L'albuminurie et la protéinurie ont été mesurées à partir d'un recueil des urines des 24h ou sur un échantillon d'urines avec correction sur la créatinine urinaire puis catégorisée selon les grades KDIGO : A1 = normale ; A2 = augmentation modérée ; A3 = augmentation sévère.(2) La cardiopathie ischémique a été définie par un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde ou d'angioplastie coronarienne ou de pontage coronarien. Le diabète était défini par un antécédent de diabète ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique ou une hémoglobine glyquée $\geq 7\%$. L'HTA était définie par un antécédent d'HTA ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur sans indication concurrente (par exemple, un patient traité par bêtabloquant et atteint de cardiopathie ischémique mais sans antécédent d'HTA n'était pas considéré comme hypertendu). La dyslipidémie était définie par

un antécédent de dyslipidémie ou l'utilisation d'un traitement hypolipémiant. L'information était disponible pour 5 des 6 activités de la vie quotidienne (Activities of Daily Living ou ADL) de l'échelle de Katz (capacité à se laver, s'habiller, aller aux toilettes, faire ses transferts et s'alimenter) et 4 activités instrumentales de la vie quotidienne (Instrumental Activities of Daily Living ou IADL : capacité à utiliser le téléphone, gérer les finances, prendre son traitement, prendre les transports en commun).(191,192) Le niveau d'étude a été défini par le nombre d'années de scolarisation et catégorisé en 2 groupes : <12 et \geq 12 ans (niveau baccalauréat). Le score CHA2DS2-VASc a été calculé selon les recommandations actuelles.(158)

Maladies cardiovasculaires étudiées et médicaments recommandés correspondants

Nous avons étudié l'utilisation de classes médicamenteuses recommandées dont plusieurs médicaments de chaque classe n'étaient pas contre-indiqués du fait de l'âge et du DFG : antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs du SRA, bêtabloquants et hypolipémiants chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ; anticoagulants oraux chez les patients atteints de fibrillation atriale avec un score CHA2DS2-VASc \geq 2 chez les hommes et \geq 3 chez les femmes ; les antithrombotiques chez les patients aux antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT.(156–163) Nous n'avons pas étudié les traitements de l'insuffisance cardiaque du fait de l'absence de traitement spécifique à l'heure actuelle pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, particulièrement fréquente chez les sujets âgés, et que la base de données de CKD REIN n'inclue pas d'information sur la fraction d'éjection pour l'ensemble des patients inclus. Les médicaments appropriés pour la cardiopathie ischémique incluaient : les médicaments antithrombotiques, les inhibiteurs du SRA, les bêtabloquants et les hypolipémiants. Les inhibiteurs du SRA incluaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2). Les anticoagulants oraux incluaient les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs. Les antithrombotiques incluaient les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux. Les hypolipémiants incluaient les statines et l'ezetimibe.

Analyse statistique

Nous avons tout d'abord décrit l'utilisation des différents médicaments recommandés pour chaque maladie cardiovasculaire par classe d'âge. Nous avons ensuite évalué le nombre de

traitements appropriés chez les patients atteints de cardiopathie ischémique selon l'âge et le DFG estimé en réalisant une régression logistique ordinale et en testant l'interaction entre l'âge et le DFG estimé. Enfin, nous avons analysé l'utilisation des médicaments recommandés pour chaque pathologie chez les patients atteints des trois maladies cardiovasculaires étudiées en réalisant des modèles de régression logistique. Pour chaque médicament, l'analyse multivariée incluait l'âge et le DFG estimé. L'interaction entre l'âge et le DFG estimé a été testée pour chaque médicament. Les autres variables incluses dans les modèles multivariés étaient celles associées à l'utilisation du médicament étudié avec une valeur de $p < 0,10$ en analyse univariée. Les variables suivantes ont été testées pour toutes les classes médicamenteuses : sexe, albuminurie, diabète, statut marital, déficience pour au moins un ADL, déficience pour au moins un IADL, niveau d'étude, nombre total de médicaments utilisés et le fait d'avoir consulté un cardiologue l'année précédente. Les autres variables testées étaient des facteurs de confusion potentiels pour l'utilisation de chaque médicament (autre indication ou contre-indication au traitement, comorbidité ou antécédent ou utilisation d'un autre médicament nécessitant des précautions d'usage particulières) : utilisation d'anticoagulants oraux, cirrhose et antécédent d'hémorragie gastrointestinale pour l'étude des antiagrégants plaquettaires ; pression artérielle systolique, antécédent d'IRA et insuffisance cardiaque pour l'étude des inhibiteurs du SRA ; asthme ou broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), pression artérielle systolique, ACFA et insuffisance cardiaque pour l'étude des bêtabloquants ; index de masse corporelle (IMC) et albumine sérique pour l'étude des hypolipémiants ; cirrhose, antécédent d'hémorragie gastrointestinale et antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT pour l'étude des anticoagulants oraux dans l'ACFA ; cirrhose, antécédent d'hémorragie gastrointestinale et ACFA pour l'analyse des antithrombotiques dans les AVC ischémiques ou les AIT. Un nombre très faible de patients avait un antécédent d'hémorragie intracrânienne dans la cohorte CKD REIN, raison pour laquelle cette variable n'a pas été retenue dans les analyses concernant les traitements antithrombotiques.

Les données manquantes ont été prises en compte en réalisant des imputations multiples. Pour chaque donnée manquante, 20 imputations ont été réalisées aboutissant à 20 bases de données différentes. Les résultats des 20 bases de données ont été combinés selon les règles de Rubin.(140)

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Foundation, Vienne, Autriche, version 3.3.0 ; packages mice et ordinal). Le seuil de significativité statistique était de 0,05.

III – 3 – Résultats

Les caractéristiques principales de l'ensemble des patients de la cohorte CKD REIN sont présentées dans le Tableau 12. Vingt-cinq pourcents des patients étaient atteints de cardiopathie ischémique, 11,1% avaient un antécédent d'ACFA avec un score de CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez les hommes ou ≥ 3 chez les femmes (la prévalence de l'ACFA indépendamment du score étant de 11,5%) et 10,0% avaient un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT. Parmi les patients atteints de cardiopathie ischémique, 81,3% étaient traités par antiagrégants plaquettaires, 75,6% par inhibiteurs du SRA, 65,4% par bêtabloquants et 82,7% par hypolipémiants. Des anticoagulants oraux étaient utilisés chez 69,5% des patients atteints d'ACFA avec un score de CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez les hommes ou ≥ 3 chez les femmes ; parmi eux 3,7% utilisaient des anticoagulants oraux directs. Des médicaments antithrombotiques étaient utilisés chez 88,8% des patients aux antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT. Les pourcentages de patients traités par des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires par groupe d'âge sont montrés dans la Figure 24. Les pourcentages de patients traités par sexe sont montrés en Annexes 3 et 4. En analyse univariée, les patients âgés étaient moins souvent traités par les médicaments recommandés dans la cardiopathie ischémique que les plus jeunes (p de tendance pour l'âge = 0,05 pour les antiagrégants plaquettaires, 0,01 pour les inhibiteurs du SRA, <0,001 pour les bêtabloquants et 0,001 pour les hypolipémiants). Le nombre de médicaments appropriés par patient pour la cardiopathie ischémique est montré dans la Figure 25. Un âge élevé était significativement associé à un nombre inférieur de médicaments appropriés pour la cardiopathie ischémique, en comparaison avec les patients plus jeunes. Il n'y avait en revanche pas d'association significative entre le nombre de médicaments appropriés et le DFG estimé, ni d'interaction significative entre l'âge et le DFG estimé dans cette association (p = 0,47). Le nombre de médicaments appropriés pour la cardiopathie ischémique selon le sexe est montré en Annexes 5 et 6. Il n'y avait pas d'association entre l'âge et l'utilisation d'anticoagulants oraux dans l'ACFA (p de tendance = 0,11). Il y avait une tendance à une plus grande utilisation de médicaments antithrombotiques chez les patients âgés aux antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT que chez les plus jeunes (p de tendance = 0,04).

Tableau 12 – Caractéristiques de la population d'étude par groupe d'âge

	Age (années)				Cohorte CKD REIN	Valeurs imputées (%)
	< 65	[65-74]	[75-84]	≥ 85		
Effectifs (% de la population)	1059 (34,9)	1057 (34,8)	800 (26,4)	117 (3,9)	3033 (100)	
<i>Variables sociodémographiques et statut fonctionnel</i>						
Âge (années)*	52,8 ± 10,0	69,3 ± 2,8	79,0 ± 2,7	87,2 ± 2,1	66,8 ± 12,9	0,0
Sexe masculin**	59,2	69,3	68,6	65,0	65,4	0,0
Dépendance pour ≥1 ADL**	6,8	9,3	11,1	9,9	8,9	11,7
Dépendance pour ≥1 IADL**	18,1	25,2	35,6	47,4	26,3	11,7
Statut marital**						
Marié ou concubinage	61,3	70,6	66,6	52,8	65,6	12,7
Célibataire	21,2	6,7	4,7	2,3	11,1	
Veuf(ve) ou divorcé	17,5	22,7	28,7	45,0	23,3	
Niveau d'études <12 ans**	55,5	65,0	70,5	75,2	63,5	1,1
<i>Comorbidités</i>						
Diabète**	29,8	49,0	47,9	30,2	41,3	0,7
Hypertension**	85,0	92,9	94,2	99,1	90,7	0,3
PA systolique (mmHg)*	137,0 ± 19,0	144,1 ± 20,5	146,3 ± 20,3	149,1 ± 22,4	142,4 ± 20,4	2,4
Insuffisance cardiaque**	6,6	12,4	14,5	23,1	13,1	0,3
Cardiopathie ischémique**	12,7	28,0	34,9	29,1	24,5	2,1
ACFA**	4,0	11,9	18,2	29,1	11,5	0,3
AVC ischémique ou AIT**	5,8	10,4	14,5	13,2	10,0	2,5
Asthme/BPCO**	10,5	15,0	14,8	10,3	13,2	2,2
Cirrhose**	2,3	1,9	1,0	0,9	1,8	5,7
Antécédent de saignement gastrointestinal**	3,0	3,4	6,2	4,5	4,0	5,8
Consultation cardiologique l'année précédente**	52,1	73,5	81,0	78,2	68,2	17,3
<i>Variables nutritionnelles et néphrologiques</i>						
Dyslipidémie**	63,1	81,3	79,4	73,2	74,1	2,5
LDL cholestérol (mmol/l)*	2,9 ± 1,1	2,6 ± 1,0	2,5 ± 1,0	2,9 ± 1,0	2,7 ± 1,1	16,0
Index de masse corporelle (kg/m ²)*	27,9 ± 6,2	29,8 ± 6,0	28,6 ± 5,1	27,3 ± 4,1	28,7 ± 5,9	2,1
Albumine sérique (g/l)*	40,3 ± 4,8	40,1 ± 4,0	39,9 ± 3,9	39,9 ± 4,2	40,1 ± 4,3	18,9
DFG estimé (ml/min/1,73m ²)*	34,5 ± 13,1	33,4 ± 12,0	30,9 ± 10,9	27,7 ± 9,9	32,9 ± 12,2	0,0
Antécédent d'IRA	23,8	23,4	23,8	21,4	23,6	8,0
<i>Médicaments</i>						
Antiagrégants plaquettaires**	23,9	47,5	53,3	47,9	40,8	0,0
Anticoagulants oraux**	7,1	14,8	21,8	29,1	14,5	0,0
Médicaments antithrombotiques**	29,7	58,5	69,2	76,1	52,0	
Inhibiteurs du SRA**	76,8	77,3	71,6	54,7	74,7	0,0
Bétabloquants**	35,8	44,6	44,9	42,7	41,4	0,0
Hypolipémiants**	49,2	68,1	63,3	53,8	59,7	0,0
Nombre total de médicaments*	6,8 ± 4,0	8,6 ± 4,0	8,8 ± 3,5	8,8 ± 3,7	8,0 ± 3,9	0,0

* Exprimé en moyenne ± écart-type ; ** exprimé en pourcentage pour la catégorie d'âge; ADL : activities of daily living; IADL : instrumental activities of daily living; PA : pression artérielle; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire; AVC : accident vasculaire cérébral; AIT : accident ischémique transitoire; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI; IRA : insuffisance rénale

aigue; les médicaments antithrombotiques incluaient les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux ; SRA : système rénine-angiotensine ; les hypolipémiantes incluaient les statines et l'ézetimibe.

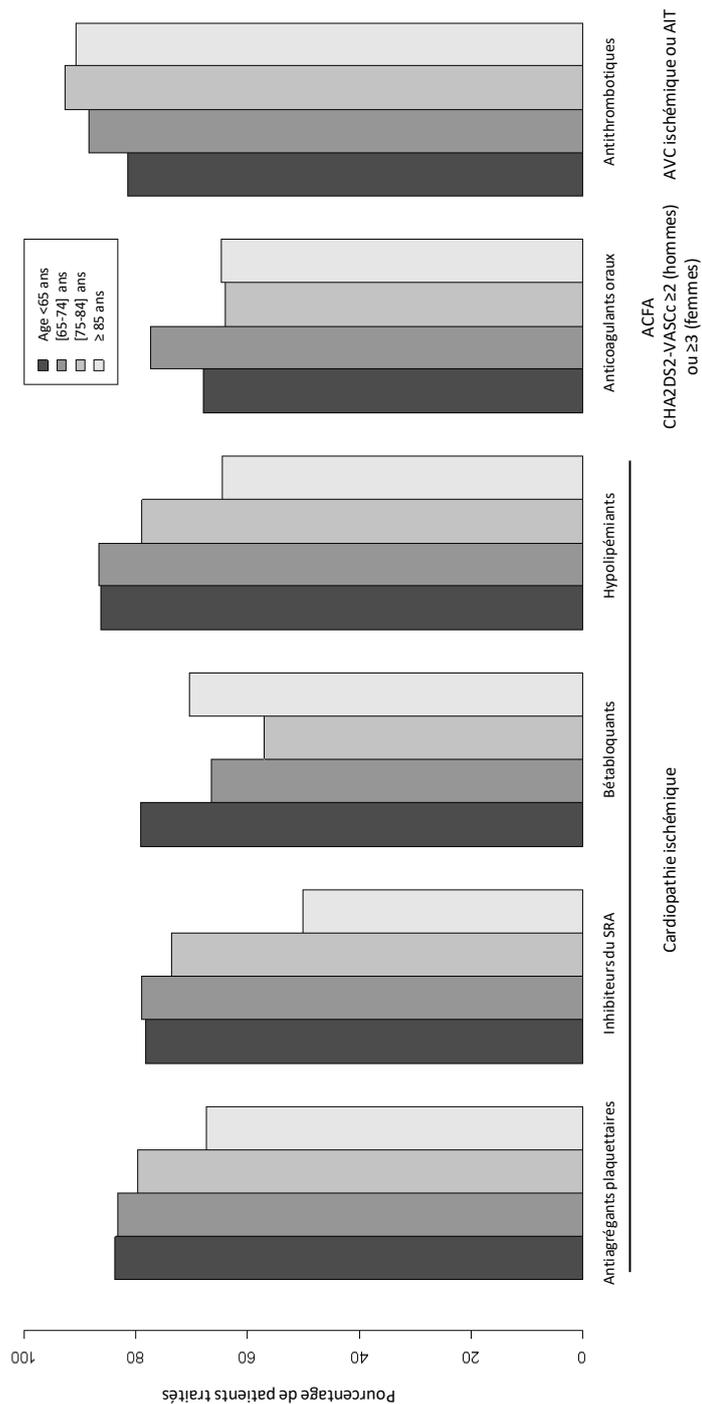


Figure 24 – Pourcentages d’utilisation des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires selon l’âge chez les patients atteints de maladie rénale chronique (SRA : système rénine-angiotensine ; les médicaments antithrombotiques incluaient les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire).

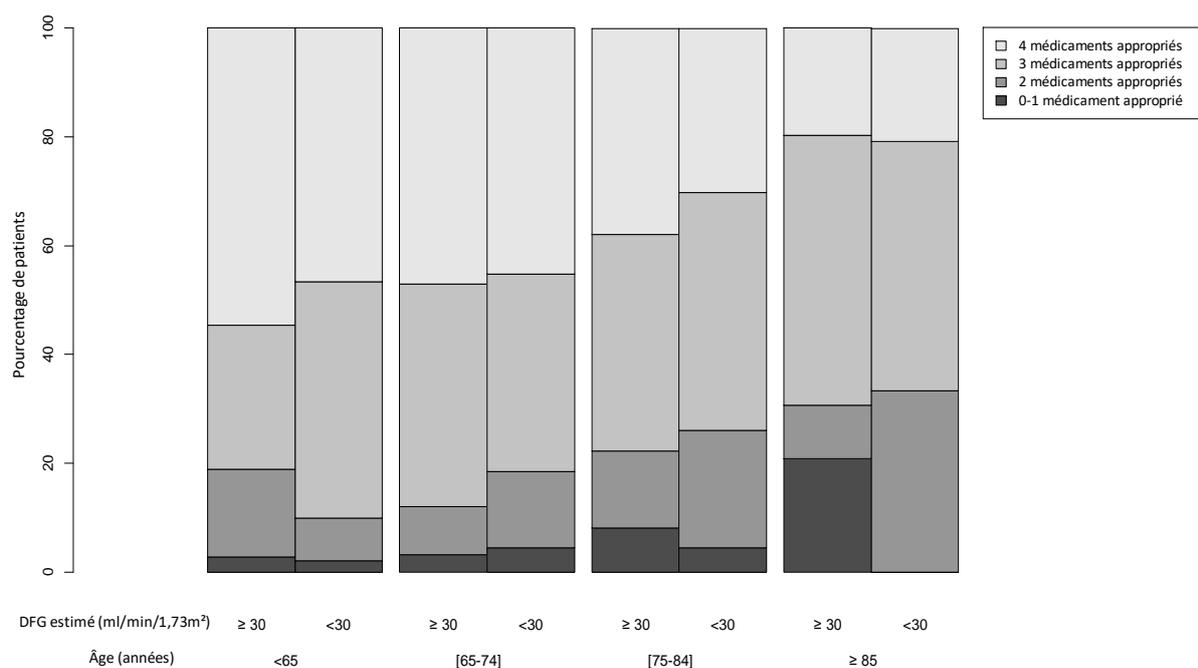


Figure 25 – Pourcentages de patients selon le nombre de traitements appropriés dans la cardiopathie ischémique chez les patients atteints de maladie rénale chronique : comparaison par catégorie d’âge et de débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (les médicaments appropriés incluaient les médicaments antithrombotiques – antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants oraux -, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les bêtabloquants, les hypolipémiants – statines ou ezetimibe).

Utilisation des médicaments antithrombotiques

Les résultats des analyses univariées sont montrés en Annexes 7-9. En analyse multivariée, l’âge n’était pas associé à l’utilisation des antiagrégants plaquettaires dans la cardiopathie ischémique (Tableau 13). Un nombre total de médicaments élevé était associé à une plus grande probabilité d’utilisation d’un traitement antiagrégant plaquettaire dans la cardiopathie ischémique. Cette association a été retrouvée statistiquement significative pour toutes les classes de médicaments étudiées dans cette étude (Tableaux 13 et 14). De la même manière, l’âge n’était pas associé à l’utilisation d’anticoagulants oraux dans l’ACFA. En revanche, l’âge était associé à une plus grande utilisation des médicaments antithrombotiques chez les patients aux antécédents d’AVC ischémique ou d’AIT (p de tendance = 0,05). Un DFG estimé bas n’était pas associé à l’utilisation des médicaments antithrombotiques étudiés. Une interaction significative entre l’âge et le DFG estimé a seulement été retrouvée pour l’utilisation de

médicaments antithrombotiques chez les patients aux antécédents d'AVC ischémiques ou d'AIT.

Tableau 13 – Pourcentages et Odds Ratio (OR) ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des médicaments antithrombotiques chez les patients atteints de maladie rénale chronique associée à une cardiopathie ischémique, une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Variable	Utilisation d'antiagrégants plaquettaires dans la cardiopathie ischémique n/N = 604/743 (81%)		Utilisation d'anticoagulant oraux dans l'ACFA avec CHA2DS2-VASc ≥2 (hommes) ou ≥3 (femmes) n/N = 233/340 (69%)		Utilisation d'antithrombotiques dans les AVC ischémiques ou les AIT n/N = 269/305 (89%)	
	%	OR (IC 95%)	%	OR (IC 95%)	%	OR (IC 95%)
Âge (années)						
<65 (réf.)	83,7	1	67,9	1	81,4	1
[65-74]	83,3	1,46 (0,77-2,76)	77,4	1,73 (0,69-4,32)	88,5	1,92 (0,76-4,86)
[75-84]	79,7	1,45 (0,76-2,76)	64,0	0,94 (0,39-2,26)	92,8*	2,83 (1,04-7,73)
≥85	67,4*	0,76 (0,26-2,19)	64,7	1,05 (0,35-3,10)	90,9	3,09 (0,38-25,12)
<i>P de tendance</i>		<i>0,81</i>		<i>0,22</i>		<i>0,05</i>
DFGe ≥30 ml/min/1,73 m² (réf.)	82,5	1	72,0	1	89,8	1
DFGe <30 ml/min/1,73 m²	80,0	0,73 (0,47-1,14)	65,8	0,72 (0,44-1,18)	87,9	0,52 (0,23-1,16)
Pas d'anticoagulant oral (réf.)	90,5	1				
Utilisation d'anticoagulant oral	48,6*	0,06 (0,04-0,10)				
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,23 (1,14-1,32)		1,09 (1,02-1,17)		1,30 (1,13-1,50)

* p < 0,05 comparé à la référence (réf.) en analyse univariée ; les odds ratios ont été calculés par régression logistique multivariée ; les résultats en rouge sont ceux statistiquement significatifs en analyse multivariée; les médicaments antithrombotiques incluaient les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI ; les variables incluses dans le modèle multivarié incluaient l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament étudié avec une valeur de p < 0,10 en analyse univariée.

Autres médicaments de la cardiopathie ischémique

Les résultats des analyses univariées sont montrés en Annexes 10-12. En analyse multivariée, les patients atteints de MRC et de cardiopathie ischémique âgés de plus de 85 ans étaient moins souvent traités par inhibiteurs du SRA que les patients âgés de moins de 65 ans (Tableau 14). Les patients âgés de 65 à 85 ans étaient moins souvent traités par bêtabloquants que les patients âgés de moins de 65 ans. Les p de tendance pour l'âge étaient significatifs pour les bêtabloquants et pour les hypolipémiants, indiquant une moindre utilisation de ces classes médicamenteuses chez les patients âgés atteints de MRC et de cardiopathie ischémique.

Les inhibiteurs du SRA étaient moins souvent utilisés chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou un DFG estimé <30 ml/min/1,73m². Un antécédent d'IRA était aussi associé à une moindre utilisation de cette classe médicamenteuse. Les bêtabloquants étaient moins souvent utilisés chez les patients aux antécédents d'asthme ou de BPCO mais plus souvent utilisés chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. Les hypolipémiants étaient utilisés plus fréquemment chez les hommes. Il n'y avait pas d'interaction significative entre l'âge et le DFG estimé pour ces 3 classes médicamenteuses.

Tableau 14 – Pourcentages et Odds Ratio (OR) ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des médicaments chez les patients atteints de maladie rénale chronique associée à une cardiopathie ischémique.

Variable	Utilisation d'inhibiteurs du SRA		Utilisation de bêtabloquants		Utilisation d'hypolipémiants	
	n/N = 562/743 (75,6%)		n/N = 486/743 (65,4%)		n/N = 615/743 (82,7%)	
	%	OR (IC 95%)	%	OR (IC 95%)	%	OR (IC 95%)
Âge (années)						
<65 (réf.)	78,3	1	79,2	1	86,2	1
[65-74]	79,1	1,07 (0,63-1,80)	66,5*	0,47 (0,28-0,78)	86,7	0,96 (0,51-1,82)
[75-84]	73,7	0,92 (0,54-1,56)	57,0*	0,31 (0,19-0,53)	78,9†	0,59 (0,32-1,10)
≥85	50,0*	0,38 (0,16-0,89)	70,4	0,62 (0,25-1,54)	64,5*	0,39 (0,15-1,02)
<i>P de tendance</i>		0,11		<0,001		0,01
Sexe féminin (réf.)	69,4	1			75,7	1
Sexe masculin	77,2*	1,41 (0,91-2,19)			84,5*	2,25 (1,36-3,72)
Pas de diabète (réf.)	71,6	1				
Diabète	78,3*	1,30 (0,88-1,92)				
Pas d'insuffisance cardiaque (réf.)	79,4	1	63,2	1		
Insuffisance cardiaque	65,0*	0,48 (0,32-0,70)	74,6*	1,47 (1,01-2,14)		
Pas d'antécédent d'IRA (réf.)	79,9	1				
Antécédent d'IRA	64,2*	0,44 (0,30-0,66)				
Pas d'asthme ou de BPCO (réf.)			67,8	1		
Asthme ou BPCO			53,1*	0,44 (0,29-0,68)		
Index de masse corporelle (pour l'augmentation d'1 kg/m²)						1,02 (0,98-1,07)
DFGe ≥30 ml/min/1,73 m² (réf.)	80,7	1	64,9	1	82,9	1
DFGe <30 ml/min/1,73 m²	70,5*	0,60 (0,42-0,88)	66,6	1,08 (0,80-1,46)	82,4	0,91 (0,60-1,39)
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,13 (1,06-1,19)		1,09 (1,04-1,14)		1,23 (1,15-1,32)
Autonomie pour les ADL (réf.)	76,8	1				
≥1 déficience pour les ADL	66,7*	0,57 (0,32-1,02)				
Autonomie pour les IADL (réf.)	79,3	1				
≥1 déficience pour les IADL	69,2*	0,68 (0,45-1,04)				
Marié ou concubinage (réf.)			67,6	1	85,4	1
Célibataire			64,9	0,62 (0,31-1,22)	85,6	0,87 (0,34-2,19)
Veuf(ve) ou divorcé			59,9†	0,66 (0,44-0,98)	74,2*	0,58 (0,36-0,93)
Niveau d'études <12 ans (réf.)	80,1	1				
Niveau d'étude ≥12 ans	73,6†	0,75 (0,49-1,14)				

* p < 0,05 comparé à la référence (réf.) en analyse univariée ; † p < 0,10 comparé à la référence en analysé univariée ; les odds ratios ont été calculés par régression logistique multivariée; les

résultats en rouge sont ceux statistiquement significatifs en analyse multivariée; SRA : système rénine-angiotensine ; les hypolipémiants incluaient les statines et l'ezetimibe ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living; les variables incluses dans le modèle multivarié incluaient l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament étudié avec une valeur de $p < 0,10$ en analyse univariée.

III – 4 – Discussion

Nous avons trouvé que les médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires étudiées étaient utilisés chez une grande majorité des patients atteints de MRC suivis en Néphrologie. Dans la cohorte CKD REIN, l'âge n'était pas associé à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires dans la cardiopathie ischémique et à l'utilisation des anticoagulants oraux dans l'ACFA. En revanche, nous avons noté une plus grande utilisation des médicaments antithrombotiques chez les patients âgés ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT, en comparaison des patients plus jeunes. Cependant, les inhibiteurs du SRA, les bêtabloquants et les hypolipémiants étaient moins souvent utilisés chez les patients âgés atteints de cardiopathie ischémique que chez les plus jeunes, et ce, malgré un nombre total de médicaments utilisés élevé chez les patients âgés. En outre, un DFG estimé bas (<30 ml/min/1,73m²) n'était associé à l'utilisation d'aucun médicament étudié, à l'exception d'une moindre utilisation des inhibiteurs du SRA dans la cardiopathie ischémique.

Dans la population d'étude, les pourcentages de patients utilisant les médicaments étudiés étaient similaires à ceux connus dans la cardiopathie ischémique chronique : 75 à 88% pour les antiagrégants plaquettaires (contre 81% dans notre étude), 52 à 86% pour les inhibiteurs du SRA (contre 76%), 57 à 75% pour les bêtabloquants (contre 65%) et 38 à 96% pour les hypolipémiants (contre 83%), même si les pourcentages sont très hétérogènes pour cette dernière classe médicamenteuse.(190,193–197) L'utilisation d'anticoagulants oraux a fortement augmenté dans l'ACFA au cours des dernières décennies, avec parallèlement une réduction importante de l'incidence des AVC ischémiques chez les patients atteints d'ACFA.(198,199) Des études récentes ont reporté un taux d'utilisation des anticoagulants oraux de 56 à 75% dans l'ACFA, ce qui est similaire aux résultats de notre analyse

(70%).(189,198,200) Il est à noter qu'un nombre très faible de patients était traité par anticoagulants oraux directs en comparaison des antivitamines K dans la population d'étude, même si cette classe médicamenteuse n'est théoriquement pas contre-indiquée chez les patients atteints de MRC modérée à sévère. Dans la littérature, le pourcentage de patients traités par un traitement antithrombotique après hospitalisation pour un AVC ischémique est plus élevé que dans notre étude, bien que peu de données existent sur l'utilisation au long cours des médicaments antithrombotiques en prévention secondaire des AVC ischémiques.(188,201)

La cardiopathie ischémique est fréquente chez les patients atteints de MRC.(52) Les médicaments de la cardiopathie ischémique étudiés ont montré leur efficacité chez les patients atteints de MRC non dialysés, même si les données concernant les bêtabloquants sont moins robustes.(61,65) Ces traitements font donc partie des médicaments recommandés dans le traitement de cette pathologie chez les patients atteints de MRC non-dialysés.(156,157,159–161) Cependant, des études antérieures ont montré une moindre utilisation des médicaments recommandés dans la cardiopathie ischémique avec la baisse de DFG.(179–182,184,185) Les stades avancés de la MRC sont associés à une moindre initiation mais également à une moindre observance de ces médicaments.(179–182,184,185,195) Nous n'avons pas retrouvé une telle association dans notre étude, bien que l'étendue des DFG dans la population étudiée était moindre que celles de la plupart des publications citées. Nous avons cependant retrouvé une moindre utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients avec un DFG bas ou atteints d'insuffisance cardiaque. Il a déjà été montré qu'il existait une sous-utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC sévère associées à une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, maladies cardiovasculaires qui constituent pourtant des indications préférentielles de ces traitements.(202) Cette sous-utilisation est peut-être liée au fait que les patients ayant une MRC stade 4 ou une insuffisance cardiaque sont particulièrement à risque d'IRA et d'hyperkaliémie, ne permettant pas de maintenir la prescription d'inhibiteurs du SRA au long cours.(203) Une moindre utilisation des antiagrégants plaquettaires chez les patients traités par anticoagulants oraux pour une autre indication a déjà été observée dans la littérature.(196)

Il a été montré que les patients âgés atteints de cardiopathie ischémique étaient moins souvent traités par les médicaments recommandés dans le traitement cette pathologie que les plus jeunes dans des populations non spécifiquement atteintes de MRC.(180–182,187) Il existe cependant des données d'efficacité de ces traitements chez les sujets âgés atteints de cardiopathie ischémique.(170,172,181,182,190) Ces classes médicamenteuses sont donc actuellement

recommandées en prévention secondaire chez les patients âgés atteints de cardiopathie ischémique.(156,157,159–161) Notre étude a distingué l'utilisation de 4 classes médicamenteuses et a trouvé des associations différentes avec l'âge. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge et l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, mais les inhibiteurs du SRA, les bêtabloquants et les hypolipémiants étaient moins souvent utilisés chez les patients les plus âgés atteints de cardiopathie ischémique comparés aux plus jeunes. Tout comme pour un DFG bas, les données de la littérature montrent que les traitements recommandés dans la cardiopathie ischémique sont moins souvent initiés et que l'observance médicamenteuse à long terme est moindre chez les patients les plus âgés dans cette pathologie.(180–182,187,195) Dans une population américaine, l'arrêt des traitements de la cardiopathie ischémique était notamment lié à leurs effets indésirables, au coût des traitements, ainsi qu'au sentiment ressenti par le patient que le traitement n'était pas nécessaire.(187) En outre, une précédente étude n'a pas retrouvé d'association entre syndromes gériatriques et sous-utilisation des médicaments recommandés dans la cardiopathie ischémique.(204)

L'ACFA et la MRC sont fortement associées.(54) Les patients atteints de MRC ayant également une ACFA ont un risque embolique supérieur à celui des patients n'ayant pas de MRC, mais également un risque de saignement majoré sous anticoagulants oraux.(54) Ceci pose la question de la balance bénéfice-risque des médicaments anticoagulants oraux chez les patients atteints de MRC stades 4 ou 5, en l'absence d'essai randomisé dans cette population.(54,169,183,205,206) Il a été retrouvé que les patients atteints de MRC sont moins souvent traités par anticoagulants oraux que les patients non atteints de MRC.(169) Nous n'avons cependant pas retrouvé de sous-utilisation des anticoagulants oraux avec un DFG bas dans notre étude chez des patients atteints de MRC. Dans la littérature, l'âge a été retrouvé associé à une sous-utilisation des anticoagulants oraux dans l'ACFA, malgré une efficacité démontrée chez les patients âgés.(171,189,200,207) Plusieurs études ont également retrouvé une association entre perte d'autonomie et sous-utilisation des anticoagulants oraux dans l'ACFA.(189,200) La sous-utilisation des anticoagulants oraux dans l'ACFA chez le sujet âgé est associée parallèlement à une prescription inappropriée d'antiagrégants plaquettaires dans cette indication.(208) A l'inverse, nous n'avons pas retrouvé de sous-utilisation des anticoagulants oraux chez les patients âgés atteints de MRC, ni chez les patients ayant une perte d'autonomie. Ces résultats contradictoires peuvent être liés à des différences de pratique chez les patients atteints de MRC ou non, ou entre la France et d'autres pays.

Dans notre étude, les médicaments antithrombotiques étaient plus souvent utilisés chez les patients les plus âgés ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT. Des études antérieures ont trouvé des résultats contradictoires sur l'association entre âge et utilisation des anticoagulants oraux à la sortie d'une hospitalisation pour un AVC lié à une ACFA.(188,201) Cependant, dans une étude sur l'utilisation des médicaments antithrombotiques chez des patients faisant des AVC ischémiques à répétition, l'âge n'était pas associé à une sous-utilisation de ces médicaments.(193) De plus, une étude évaluant l'arrêt des traitements de prévention secondaire un an après un AVC ischémique, l'âge était associé à une plus grande utilisation des traitements de prévention secondaire à un an de l'AVC.(209) Une autre étude a montré que les patients âgés étaient plus observants sur le long terme pour les antiagrégants plaquettaires mais moins pour les anticoagulants oraux que les plus jeunes après un AVC.(210) Ainsi, l'association entre âge et utilisation des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires semble différente selon la maladie cardiovasculaire d'intérêt (AVC ischémique, ACFA ou cardiopathie ischémique). L'association entre le DFG et l'utilisation des médicaments recommandés dans les AVC ischémiques a été peu étudiée. Dans notre étude, le DFG n'était pas associé à l'utilisation des antithrombotiques dans cette indication.

Un nombre élevé de médicaments utilisés par patient était associé à une utilisation plus fréquente de l'ensemble des classes médicamenteuses étudiées dans notre étude. Intuitivement, ce résultat pourrait paraître attendu : plus les patients prenaient de médicaments, plus la probabilité d'être traité par les médicaments recommandés était importante. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans des études antérieures où la polymédication soit n'était pas associée à l'utilisation des médicaments à visée cardiovasculaire, soit était associée à une moindre utilisation de ces médicaments.(190,209)

La première force de cette analyse réside dans l'utilisation d'une base de données d'une grande cohorte de patients atteints de MRC avec une proportion importante de patients âgés atteints de maladie cardiovasculaire. Deuxièmement, la base de données incluait un grand nombre de variables, ce qui a rendu possible la prise en compte de nombreux facteurs de confusion potentiels dans l'analyse de l'utilisation des médicaments recommandés, notamment chez les patients âgés (par exemple l'autonomie ou le niveau d'étude). Notre étude a cependant des limites. Tout d'abord, son caractère transversal ne nous permet pas de savoir si les médicaments étudiés n'ont jamais été prescrits, ou bien s'ils ont été arrêtés du fait d'un accident iatrogène, les classes médicamenteuses étudiées étant particulièrement pourvoyeuses de iatrogénie chez les patients âgés.(114) Deuxièmement, la nécessité d'un consentement éclairé pour être inclus

dans l'étude excluait la participation de patients atteints de démence à l'inclusion. Cela peut avoir abouti à un biais de sélection. Enfin, nos patients ont été recrutés dans des services de Néphrologie et les résultats ne sont peut-être pas généralisables à l'ensemble des patients atteints de MRC.

Dans une cohorte française de patients atteints de MRC suivis en Néphrologie, les patients âgés n'étaient pas moins souvent traités que les plus jeunes par les médicaments antithrombotiques en prévention secondaire de la cardiopathie ischémique, l'ACFA et des AVC ischémiques ou des AIT. En revanche, contrairement aux recommandations actuelles, les patients âgés atteints de MRC et de cardiopathie ischémique étaient moins souvent traités par inhibiteurs du SRA, bêtabloquants ou hypolipémiants que les plus jeunes. Des données d'efficacité sont disponibles pour l'utilisation des médicaments cardiovasculaires chez les patients âgés et chez les patients atteints de MRC mais peu de données existent chez les patients âgés atteints de MRC. De plus, cette population particulière présente un taux de mortalité cardiovasculaire particulièrement élevé. Des essais cliniques et des données longitudinales sont nécessaires pour évaluer la balance bénéfice-risque de ces traitements et les raisons de cette sous-utilisation chez les patients âgés atteints de MRC et de cardiopathie ischémique, non-introduction du fait de l'âge ou arrêt pour cause de iatrogénie.

IV – OBJECTIF 3 : EFFICACITE ET TOLERANCE DES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE SELON L'AGE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RENALE CHRONIQUE

IV – 1 – Contexte

Les inhibiteurs du SRA (IEC et ARA2) sont les principaux traitements médicamenteux recommandés à visée antihypertensive et antiprotéïnurique afin de prévenir le déclin du DFG chez les patients atteints de MRC.(2) Depuis le début des années 1990, plusieurs essais randomisés chez des patients diabétiques ou non ont montré que leur utilisation était associée à une moindre progression de la MRC et à une diminution du risque d'IRT.(36–38,211–216) Cependant, dans les essais comparant les inhibiteurs du SRA à d'autres classes de traitement antihypertenseur et non à un placebo, chez des patients ne présentant pas de néphropathies diabétiques ou peu protéïnuriques, les résultats sont discordants avec certaines études montrant un bénéfice lié à l'utilisation des inhibiteurs du SRA sur la progression de la MRC et d'autres non.(217–219) Les bénéfices liés à leur utilisation sur la mortalité chez les patients atteints de MRC sont moins nets, même si certaines études ont montré une diminution du risque de décès chez des patients coronariens, atteints d'autres maladies cardiovasculaires et diabétiques.(36,37,68,155,211,212) Deux méta-analyses récentes n'ont cependant pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation des inhibiteurs du SRA sur la mortalité chez les patients diabétiques atteints de MRC stades 3 à 5.(220,221) Les inhibiteurs du SRA sont en outre recommandés dans le traitement de maladies cardiovasculaires particulièrement fréquentes chez les patients atteints de MRC : la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.(156,157,161,222) Dans ces indications, les inhibiteurs du SRA ont montré leur efficacité chez les patients atteints de MRC.(57–59,65,66)

L'efficacité des IEC et des ARA2 a rarement été comparée dans les essais cliniques chez les patients atteints de MRC. L'efficacité des IEC sur la progression de la MRC a été démontrée chez des patients diabétiques et non-diabétiques et cette classe médicamenteuse a également montré des bénéfices sur la mortalité ou la survenue d'évènements cardiovasculaires dans certaines études.(37,68,155,211,213–216,219) En revanche, les bénéfices de l'utilisation des ARA2 sur la progression de la MRC ont été évalués principalement chez des patients diabétiques, avec une étude retrouvant un bénéfice sur un critère composite de mortalité et de

progression, mais pas sur la mortalité analysée isolément.(36,38,212) En revanche, dans une étude observationnelle chez des patients atteints de MRC au stade pré-dialytique, l'utilisation des ARA2 était associée à une diminution du risque de décès en comparaison aux IEC, indépendamment du statut diabétique.(223) La différence de pronostic liée à l'utilisation des IEC ou des ARA2 n'est donc pas bien évaluée à ce jour. En outre, l'utilisation de deux inhibiteurs du SRA (IEC et ARA2 en association) n'est pas recommandée car elle est associée à une augmentation du risque d'IRA, d'hyperkaliémie et de décès, en comparaison à une monothérapie.(2,223)

Les effets bénéfiques sur la progression de la MRC liés au traitement par inhibiteurs du SRA sont tout d'abord en rapport avec leur effet anti-hypertenseur.(224) Les inhibiteurs du SRA font partie des classes médicamenteuses recommandées en première intention en cas d'HTA, y compris chez les patients non-atteints de MRC.(225) Nous avons vu que le contrôle tensionnel était un des facteurs majeurs influençant la progression de la MRC.(33) Un autre mécanisme d'action est lié à leur effet anti-protéinurique, via la diminution de la pression capillaire intra-glomérulaire liée à la dilatation de l'artériole glomérulaire efférente, la protéinurie étant un des principaux facteurs de progression de la MRC.(14,33,40,224) La protéinurie favorise notamment la glomérulosclérose, provoque des lésions tubulaires proximales et une inflammation interstitielle, favorisant ainsi à la progression de la MRC.(226) Chez les patients non-diabétiques, les inhibiteurs du SRA semblent notamment plus efficaces chez les patients présentant une protéinurie abondante.(211)

Si de nombreuses données issues d'essais randomisés permettent de recommander l'utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC, peu de données sont disponibles chez les patients âgés. Nous avons vu que les sujets âgés sont souvent exclus des essais randomisés. Dans le cas des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC, soit les études incluaient une limite d'âge explicite pour l'inclusion des patients (entre 49 et 80 ans selon les essais), soit l'âge moyen des patients inclus ne dépassait pas 67 ans.(36–38,155,211–213,215–217,227,228) Dans l'essai ayant un âge limite pour l'inclusion de 80 ans, l'âge moyen des patients finalement inclus était de 58 ans.(217) L'utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients âgés de plus de 70 ans atteints de MRC en pratique courante est donc principalement liée à l'extrapolation de données issues de populations plus jeunes.

Des auteurs suggèrent que, les patients âgés atteints de MRC étant moins souvent protéinuriques que les plus jeunes, les bénéfices des inhibiteurs du SRA pourraient être moindre dans cette population.(229) De plus, étant donné que le risque de décès est supérieur au risque d'atteindre

le stade d'IRT chez une majorité de patients âgés atteints de MRC, la question de l'intérêt des inhibiteurs du SRA peut se poser dans cette population.(229) Ainsi, dans une étude de simulation extrapolant les résultats obtenus dans les essais randomisés à une population âgée de plus de 70 ans avec un DFG estimé <60 ml/min/1.73m², les auteurs concluent qu'il faudrait traiter 16 à 440 patients (selon le DFG et le degré de protéinurie) pour éviter qu'un patient atteigne le stade d'IRT à 10 ans.(230) Enfin, on note une diminution d'activité du SRA avec l'âge, questionnant l'utilisation de médicaments bloquant spécifiquement ce système chez les sujets âgés atteints de MRC.(231) Nous avons cependant vu dans le premier objectif de cette thèse que les sujets âgés atteints de MRC étaient fréquemment atteints de maladies cardiovasculaires et l'utilisation des inhibiteurs du SRA pourrait avoir un effet bénéfique par leur protection cardiovasculaire dans cette population. Arora et al. ont évalué l'efficacité des inhibiteurs du SRA dans une cohorte de vétérans âgés de plus de 70 ans et n'ont pas trouvé de bénéfice à leur utilisation en termes de mortalité et de progression de la MRC.(232) Cependant, cette analyse était limitée à des patients non diabétiques et non protéinuriques.(232) Dans un des essais évaluant l'efficacité des ARA2 chez des patients diabétiques, les patients âgés de 65 à 74 ans avait le même bénéfice au traitement en termes de progression de la MRC que les patients âgés de moins de 65 ans.(233)

Les effets indésirables principaux des inhibiteurs du SRA sont l'IRA et l'hyperkaliémie, or les patients âgés sont particulièrement à risque de ces deux événements du fait de la réduction néphronique liée à l'âge et de la diminution de l'activité du SRA avec l'âge.(75,79,231) Les autres effets indésirables des IEC sont représentés par la toux et les angio-oedèmes.(211) Dans les essais randomisés cités, les effets indésirables des médicaments n'ont pas toujours été rapportés de manière appropriée et leur survenue dans les groupes traités et les groupes contrôles n'ont pas toujours été comparés par des tests statistiques. De plus, l'influence de l'âge sur la survenue des complications liées à l'utilisation des inhibiteurs du SRA a été très peu étudiée. Dans l'étude d'Arora et al., la survenue d'effets indésirables liés à l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'a notamment pas été étudiée.(232) Dans l'étude sur l'efficacité des ARA2 chez les patients diabétiques atteints de MRC, les patients âgés de 65 à 74 ans n'avaient pas présenté plus d'épisodes d'IRA ou d'hyperkaliémie que les plus jeunes.(233) Cependant, ces données sont limitées à des patients diabétiques âgés de moins de 75 ans.

La balance bénéfice-risque de l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'est pas clairement établie chez les sujets âgés atteints de MRC. L'objectif de ce troisième objectif de thèse était donc d'évaluer l'impact de l'âge sur l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs du SRA chez les

patients atteints de MRC à partir des données de la cohorte CKD REIN avec l'utilisation de scores de propension. Ce type d'analyse statistique permet en effet de minimiser le biais d'indication dans l'évaluation d'un médicament ou d'une pratique à partir de données observationnelles.

IV – 2 – Méthodes

Population

Pour ce troisième objectif de thèse, une analyse longitudinale de la cohorte CKD REIN a été réalisée (se référer à la section II – 2 pour les détails sur la cohorte). Les patients de la cohorte CKD REIN étaient exclus de cette analyse : s'ils étaient traités par inhibiteurs de rénine ; s'ils avaient un DFG estimé à l'inclusion $<15 \text{ ml/min/1.73m}^2$; s'ils n'étaient pas traités par inhibiteurs du SRA et n'avaient pas d'indication à un tel traitement (Figure 26). L'absence d'indication aux inhibiteurs du SRA était définie par l'absence concomitante d'HTA, d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique, de protéinurie chez les patients non-diabétiques et de microalbuminurie chez les patients diabétiques. L'exclusion des patients traités par inhibiteurs de rénine (inhibant également le SRA) est liée au fait que ces traitements antihypertenseurs n'ont pas prouvé leur efficacité en termes de diminution du risque cardiovasculaire par rapport au placebo (contrairement aux IEC et aux ARA2) avec un profil de tolérance médiocre, et que ces traitements ne sont actuellement plus remboursés en France.(234,235) Ainsi, parmi les 3033 patients inclus dans la cohorte CKD REIN, 2765 patients ont été retenus pour cette analyse.

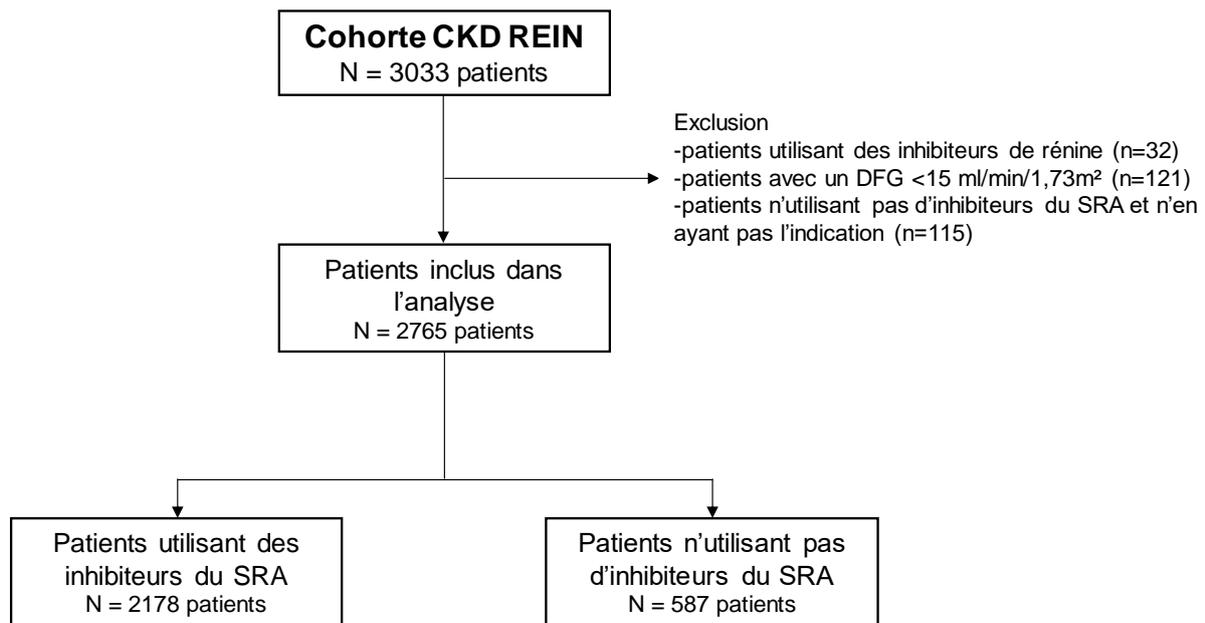


Figure 26 – Diagramme de flux pour l'analyse de l'impact de l'âge sur l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) chez les patients atteints de maladie rénale chronique (DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD EPI ; l'absence d'indication aux inhibiteurs du SRA était définie par l'absence concomitante d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique, de protéinurie chez les patients non-diabétiques et de microalbuminurie chez les patients diabétiques).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un critère composite d'efficacité : mortalité ou IRT durant le suivi. Les critères de jugement secondaires incluaient des critères d'efficacité et de tolérance : mortalité avant IRT, IRT et hospitalisation pour une IRA ou une hyperkaliémie. L'IRT était définie par l'initiation d'un traitement de suppléance. Les hospitalisations pour IRA étaient identifiées par les attachés de recherche clinique lors de chaque consultation de suivi ou après relecture de l'ensemble des courriers d'hospitalisation pour chaque patient par un médecin. Les hospitalisations pour IRA étaient par la suite adjudiquées par deux néphrologues experts avec définition de l'IRA selon les recommandations actuelles.(236) Les données sur la mortalité et l'IRT étaient disponibles jusqu'en décembre 2018. Les données concernant les hospitalisations pour IRA ou hyperkaliémie étaient disponibles pour les deux premières années de suivi.

Variables

Les inhibiteurs du SRA incluait les IEC et les ARA2. Le DFG était estimé à partir de la créatininémie en utilisant l'équation CKD EPI. L'équation CKD EPI a été corrigée pour l'ethnie chez les patients originaires des Antilles ou d'Afrique sub-saharienne, comme recommandé.(138) L'albuminurie et la protéinurie ont été mesurées à partir d'un recueil des urines des 24h ou sur un échantillon d'urines avec correction sur la créatinine urinaire puis catégorisée selon les grades KDIGO : A1 = normale ; A2 = augmentation modérée ; A3 = augmentation sévère.(2) Le diabète était défini par un antécédent de diabète ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique ou une hémoglobine glyquée $\geq 7\%$. L'HTA était définie par un antécédent d'HTA ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur sans indication concurrente (par exemple, un patient traité par bêtabloquant et atteint de cardiopathie ischémique mais sans antécédent d'HTA n'était pas considéré comme hypertendu). La dyslipidémie était définie par un antécédent de dyslipidémie ou l'utilisation d'un traitement hypolipémiant. L'observance médicamenteuse était évaluée par un auto-questionnaire recommandé par l'assurance maladie.(237) L'information était disponible pour 5 des 6 activités de la vie quotidienne (ADL) de l'échelle de Katz (capacité à se laver, s'habiller, aller aux toilettes, faire ses transferts et s'alimenter) et 4 activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL : capacité à utiliser le téléphone, gérer les finances, prendre son traitement, prendre les transports en commun).(191,192) Le niveau d'étude a été défini par le nombre d'années de scolarisation et catégorisé en 2 groupes : < 12 et ≥ 12 ans (niveau baccalauréat). La cardiopathie ischémique a été définie par un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde ou d'angioplastie coronarienne ou de pontage coronarien. L'artérite des membres inférieurs a été définie par un antécédent d'amputation, d'angioplastie ou de pontage artériel des membres inférieurs dues à des lésions athéromateuses. Les données sur les autres antécédents cardiovasculaires étaient recueillies d'après les dossiers médicaux par des attachés de recherche clinique formés.

Analyse statistique

Les caractéristiques des patients utilisant et n'utilisant pas d'inhibiteurs du SRA ont été comparées par régression logistique pour les variables catégorielles et par régression linéaire pour les variables continues. Des courbes d'incidence cumulée ont été réalisées et des modèles de Cox univariés ont été effectués afin de comparer le pronostic sur les différents critères de jugement étudiés entre les patients utilisant et n'utilisant pas les inhibiteurs du SRA, puis en

constituant 4 groupes selon l'âge (<75 ou ≥75 ans) et le statut vis-à-vis de l'utilisation des inhibiteurs du SRA.

Pour étudier l'impact de l'âge sur l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC et afin de minimiser le biais d'indication en rapport avec le caractère observationnel de l'étude, une analyse par score de propension selon la méthode Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) a par la suite été réalisée. La méthode IPTW est une des deux méthodes actuellement recommandées dans les analyses par scores de propension, avec la méthode du matching.(238) Elle présente l'avantage de pouvoir inclure l'ensemble des patients d'une population, contrairement au matching qui exclut les patients dont le calcul du score de propension ne permet pas l'appariement (i.e. pas de patient ayant un score similaire dans le groupe de comparaison).(238,239) Pour la constitution d'un score de propension, les variables à inclure doivent être des variables potentiellement associées aux critères de jugement et des variables représentant des facteurs de confusion potentiels entre la variable étudiée (i.e. l'utilisation d'inhibiteurs du SRA) et les différents critères de jugement, mais pas les variables seulement associées à la variable étudiée ou celles supposées être sur le chemin causal entre la variable étudiée et le critère de jugement (par exemple la kaliémie ou la pression artérielle dans le cas de l'utilisation des inhibiteurs du SRA).(238,240) De nombreuses variables recueillies répondaient à ces deux critères pour l'ensemble des critères de jugement, mais certaines variables différaient, raison pour laquelle nous avons constitué un score de propension pour chaque critère de jugement.

Les variables utilisées pour la réalisation du score de propension du critère de jugement principal incluaient : âge, sexe, déficience pour au moins un ADL, déficience pour au moins un IADL, niveau d'étude, ethnie, HTA, diabète, insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs, AVC ischémique, AIT, consultation de Cardiologie dans l'année précédente, low density lipoprotein (LDL) cholestérol, high density lipoprotein (HDL) cholestérol, ACFA, BPCO, antécédent de cancer, tabagisme, IMC, albuminémie, Mini-Mental State Examination (MMSE) à l'inclusion, DFG estimé, albuminurie, étiologie de la MRC, ancienneté de la MRC, antécédent d'IRA, hémoglobinémie, utilisation d'EPO recombinante, calcémie, phosphatémie, taux sérique de bicarbonates, utilisation de certaines classes médicamenteuses (béta-bloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques, diurétiques de l'anse, diurétiques épargneurs de potassium, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antiagrégants plaquettaires, anticoagulants oraux, statines, ezetimibe), nombre total de médicaments utilisés, observance médicamenteuse. Pour l'analyse de la mortalité avant IRT,

les mêmes variables ont été incluses dans le score de propension à l'exception de l'ethnie, l'utilisation des AINS, la calcémie, la phosphatémie, le taux sérique de bicarbonates. Pour l'analyse de l'IRT, les mêmes variables ont été incluses dans le score de propension que celles incluses dans l'étude du critère de jugement principal à l'exception du LDL et du HDL cholestérol, l'antécédent d'AVC ischémique, l'antécédent d'AIT, la BPCO, l'antécédent de cancer, l'hémoglobinémie, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, d'anticoagulants oraux, de statines, d'ezetimibe et d'EPO recombinante. Pour l'analyse des hospitalisations pour IRA ou hyperkaliémie, les mêmes variables ont été incluses dans le score de propension que celles incluses dans l'étude du critère de jugement principal à l'exception de l'ethnie, l'utilisation des inhibiteurs calciques, des antiagrégants plaquettaires, des statines, de l'ezetimibe, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol, la BPCO, l'ACFA, l'antécédent AVC ischémique, l'antécédent d'AIT, la calcémie, la phosphatémie, l'hémoglobinémie et l'utilisation d'EPO recombinante.

Les scores de propension ont été réalisés par régression logistique. La distribution des scores entre les patients utilisant et n'utilisant pas les inhibiteurs du SRA était évaluée graphiquement. Les poids stabilisés ont été calculés selon la méthode *Average Treatment Effect*. Selon cette méthode, le poids d'un patient dans le modèle final (ou modèle pondéré) est de $1/P$ pour un patient traité et de $1/(1-P)$ pour un patient non traité, où P est la probabilité pour le patient de recevoir le traitement selon ses caractéristiques concernant les variables utilisées dans la constitution du score de propension.(240) Ainsi, plus la probabilité d'être traité est faible pour un patient traité, plus ce patient va avoir de poids dans le modèle final. A l'inverse, plus la probabilité d'être traité est forte pour un patient non traité, plus son poids dans le modèle final sera important. Les poids étaient par la suite analysés. Les poids importants étant contraints afin de limiter l'influence de ces patients dans les modèles.(240) L'équilibre des différentes variables entre les groupes traités ou non après pondération était ensuite évalué par le calcul des différences standardisées.(240) Les Hazard ratios (HR) pour chaque critère de jugement ont ensuite été estimés par des modèles de Cox, pondérés sur les poids obtenus. Les intervalles de confiance des HRs étaient obtenus par bootstrap. L'interaction entre l'utilisation des inhibiteurs du SRA et l'âge était testée. L'hypothèse des risques proportionnels des modèles était évaluée par l'analyse des résidus de Schoenfeld. Pour l'analyse des critères de jugement secondaires, une analyse de sensibilité a été réalisée avec la réalisation de modèles de risque compétitif de Fine and Gray.

Les données manquantes ont été prises en compte en réalisant des imputations multiples. Pour chaque donnée manquante, 20 imputations ont été réalisées aboutissant à 20 bases de données

différentes sur lesquelles les étapes d'analyses décrites précédemment ont été conduites de façon indépendante. Les HRs ont ensuite été combinés selon les règles de Rubin.(140)

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Foundation, Vienne, Autriche, version 3.5.1 ; packages mice, survival, ordinal, cobalt, ggplot2, boot, WeightIt, gridExtra, survey, cmprsk). Le seuil de significativité statistique était de 0,05.

IV – 3 – Résultats

Caractéristiques de la population d'étude

Parmi les 2765 patients inclus dans cette analyse, 2178 (78,8%) patients utilisaient des inhibiteurs du SRA à l'inclusion (Tableau 15). L'âge moyen (\pm écart-type) était de 67,0 (\pm 12,8) ans, 1818 patients (65,8%) étaient des hommes et 1176 (42,5%) étaient diabétiques. Parmi les patients inclus, 842 patients étaient âgés de plus de 75 ans, dont 610 (72,4%) étaient traités par inhibiteurs du SRA.

Tableau 15 – Caractéristiques de la population d'étude.

Variable	Utilisateurs d'inhibiteurs du SRA*	Non-utilisateurs d'inhibiteurs du SRA*	P **	Valeurs imputées (%)
Effectifs (%)	2178 (78,8)	587 (21,2)		0,0
Utilisateurs d'IEC	999 (45,9)			0,0
Utilisateurs d'ARA2	1310 (60,1)			0,0
<i>Caractéristiques socio-démographiques et statut fonctionnel</i>				
Age (années)	66,3 ± 12,7	69,3 ± 12,9	<0,001	0,0
Sexe masculin	67,7	58,6	<0,001	0,0
Caucasien	97,1	98,3	0,13	0,0
Non-caucasien	2,9	1,7		
Niveau d'études ≥12 ans	36,9	30,9	0,007	1,7
Dépendance pour ≥1 ADL	8,0	14,0	<0,001	11,6
Dépendance pour ≥1 IADL	23,9	35,2	<0,001	11,6
<i>Caractéristiques néphrologiques</i>				
DFG à l'inclusion (ml/min/1,73m ²)	34,0 ± 11,6	31,9 ± 11,3	<0,001	0,0
Albuminurie				
A1	27,4	27,9	0,18	11,5
A2	30,5	34,4		
A3	42,1	37,8		
Cause de la MRC				
Diabète	22,5	18,0	<0,001	5,6
Glomérulopathie	19,9	13,7		
Néphroangiosclérose	23,1	23,8		
Sténose de l'artère rénale	7,6	9,6		
Néphropathie tubulo-interstitielle	10,6	17,9		
Polykystose	6,3	4,1		
Autre	10,1	12,9		
Ancienneté de la MRC (années)	8,4 ± 8,9	6,5 ± 7,6	<0,001	4,7
Antécédent d'IRA	19,8	36,9	<0,001	7,8
Calcémie (mmol/l)	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,65	3,3
Phosphatémie (mmol/l)	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,52	5,3
Kaliémie (mmol/l)	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,5	<0,001	0,4
Bicarbonates sériques (mmol/l)	24,8 ± 3,4	25,4 ± 3,3	<0,001	11,5
<i>Facteurs de risque et comorbidités cardiovasculaires</i>				
Hypertension artérielle	91,2	87,3	0,005	1,3
Diabète	43,7	38,1	0,02	1,9
LDL cholestérol (mmol/l)	2,6 ± 1,1	2,8 ± 1,1	0,002	15,9
HDL cholestérol (mmol/l)	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,5	<0,001	14,1
Index de masse corporelle (kg/m ²)	29,0 ± 5,8	28,2 ± 5,9	0,002	2,0
Non-fumeur	40,1	43,0	0,09	0,8
Tabac sévère	47,2	47,5		
Tabac actif	12,7	9,5		
Insuffisance cardiaque	11,6	20,5	<0,001	0,3
Cardiopathie ischémique	24,9	27,7	0,18	2,2
Fibrillation atriale	10,0	18,5	<0,001	1,9
Artérite des membres inférieurs	13,1	15,0	0,23	2,4
Accident vasculaire cérébral	6,3	9,8	0,004	2,5
Accident ischémique transitoire	3,5	4,0	0,59	2,5
Consultation de Cardiologie l'année précédente	68,5	74,1	0,02	20,1
<i>Autres caractéristiques médicales</i>				
BPCO	8,8	11,8	0,03	2,4
Antécédent de cancer	20,1	24,0	0,04	3,6
Hémoglobininémie (g/dl)	13,1 ± 1,6	13,0 ± 1,6	0,34	1,0
Albuminémie (g/l)	40,1 ± 4,2	40,1 ± 4,4	0,77	19,2
MMSE	27,0 ± 3,0	26,5 ± 3,2	0,002	0,9
<i>Caractéristiques médicamenteuses</i>				
Antiagrégants plaquettaire	43,0	39,5	0,14	0,0
Anticoagulants oraux	13,1	21,6	<0,001	0,0

Bétabloquants	40,9	48,2	0,002	0,0
Statines ou ezetimibe	67,1	55,2	<0,001	0,0
Inhibiteurs calciques	48,7	47,0	0,49	0,0
Diurétiques thiazidiques	23,4	4,3	<0,001	0,0
Diurétiques de l'anse	35,3	43,3	<0,001	0,0
Epargneurs de potassium	4,4	6,8	0,02	0,0
AINS	1,2	2,0	0,20	0,0
Utilisation d'EPO recombinante	6,1	9,9	0,002	0,0
Nombre total de médicaments	8,2 ± 3,8	7,7 ± 4,2	0,002	0,0
Bonne observance	36,5	42,2	0,02	0,7
Faible observance	56,0	50,3		
Non-observance	7,5	7,4		

*variable exprimée en pourcentages pour les variables catégorielles et en moyenne ± écart-type pour les variables continues ; ** comparaison des groupes utilisant et n'utilisant pas d'inhibiteurs du SRA par régression logistique pour les variables catégorielles, et régression linéaire pour les variables continues ; SRA : système rénine-angiotensine ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living ; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule CKD EPI ; l'albuminurie est exprimée selon les grades KDIGO (A1 = normale ; A2 = augmentation modérée ; A3 = augmentation sévère) ; MRC : maladie rénale chronique ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; MMSE : mini-mental state examination ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; EPO : érythropoïétine.

Risque d'IRT ou de décès selon l'utilisation des inhibiteurs du SRA et l'âge

Au cours d'un suivi médian de 3,5 ans (1^{er}-3^{ème} quartiles 3,0-4,1), 416 (15,0%) patients ont atteint le stade d'IRT et 280 (10,1%) patients sont décédés avant d'atteindre ce stade, soit un total de 696 patients (25,1%) pour l'évènement combiné d'IRT et de décès. En analyse univariée, l'utilisation des inhibiteurs du SRA était associée à une diminution du risque combiné de décès et d'IRT, du risque de décès avant IRT ($p < 0,001$ pour l'ensemble des comparaisons), mais pas d'IRT ($p = 0,73$). Les patients âgés de plus de 75 ans âgés présentaient un risque plus important de décès ou d'IRT, et de décès avant IRT que ceux âgés de moins de 75 ans, mais un risque moindre d'IRT. (Figures 27 à 29)

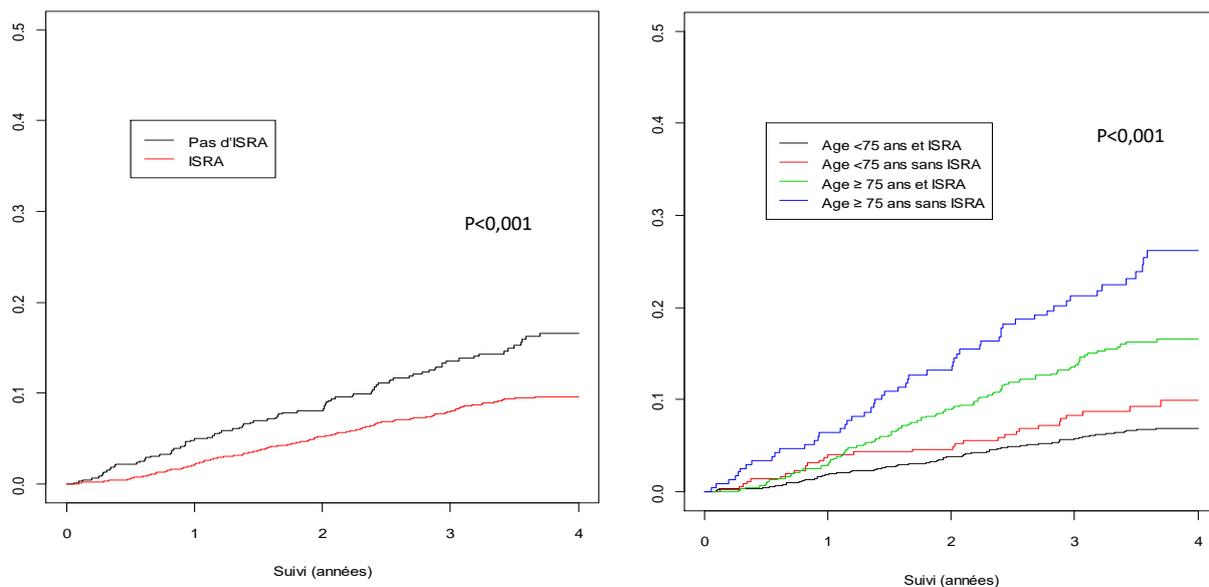


Figure 27 – Décès ou survenue d’une insuffisance rénale terminale selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) et selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des ISRA et de l’âge dans une cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique (courbes d’incidence cumulée).

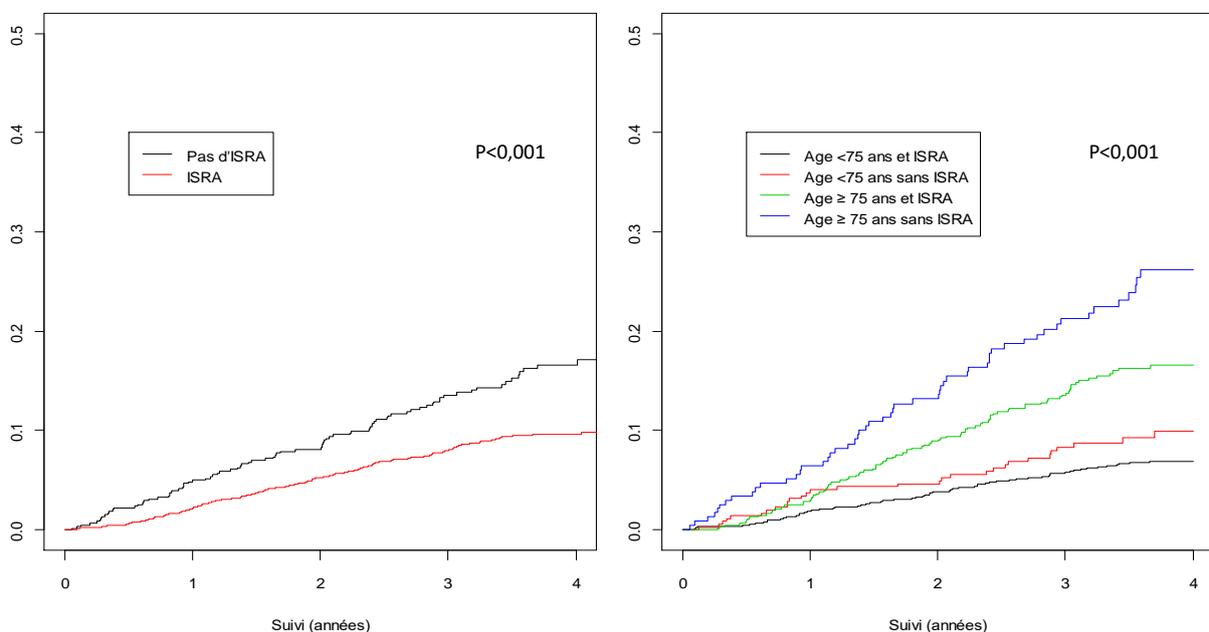


Figure 28 – Décès avant survenue d’une insuffisance rénale terminale selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) et selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des ISRA et de l’âge dans une cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique (courbes d’incidence cumulée).

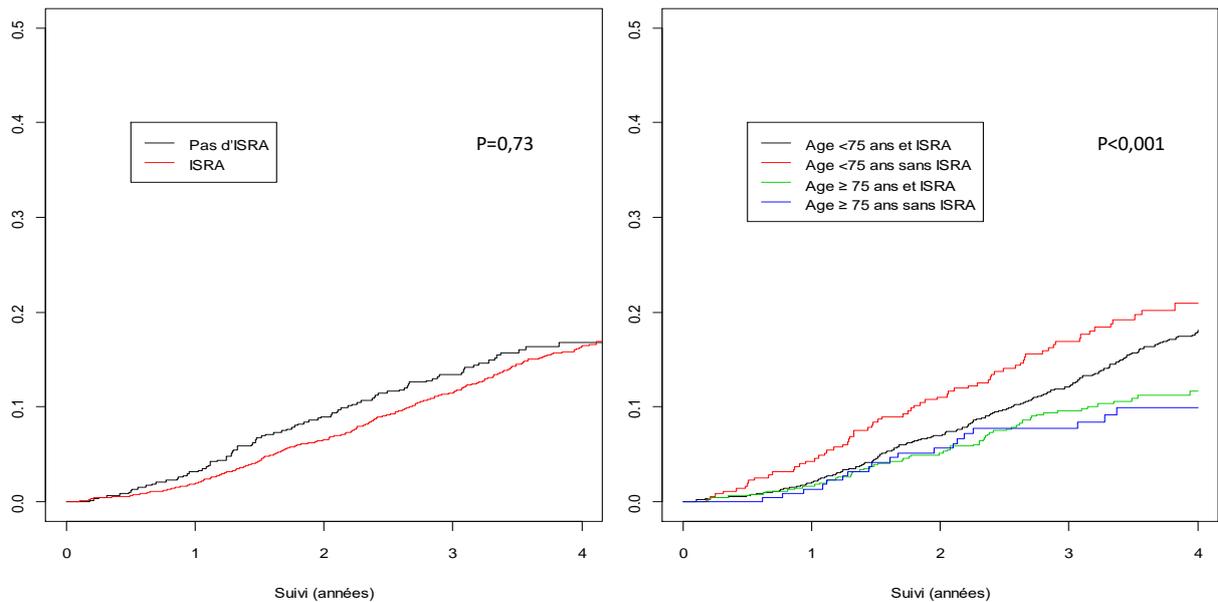


Figure 29 – Insuffisance rénale terminale selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) et selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des ISRA et de l’âge dans une cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique (courbes d’incidence cumulée).

Risque d’hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie selon l’utilisation des inhibiteurs du SRA et l’âge

Pour l’analyse du risque d’hospitalisation pour IRA et hyperkaliémie, la durée médiane de suivi était de 2,0 ans (1^{er}-3^{ème} quartiles 2,0-2,0), au cours duquel 257 (9,3%) patients ont été hospitalisés pour IRA et 31 (1,1%) pour hyperkaliémie. Au total, 270 (9,8%) patients hospitalisés pour IRA et/ou pour hyperkaliémie durant la période de suivi. En analyse univariée, l’utilisation des inhibiteurs du SRA était associée à une diminution du risque d’hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie ($p = 0,02$, Figure 30). Les patients âgés de plus de 75 ans présentaient un risque plus important d’hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie que ceux âgés de moins de 75 ans.

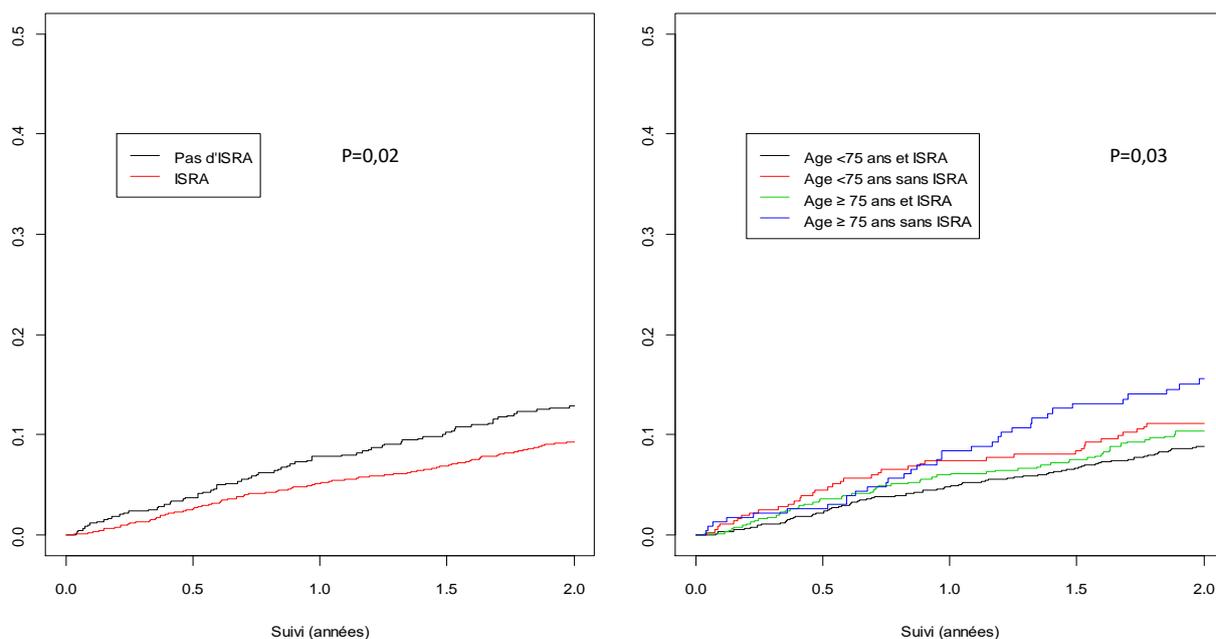


Figure 30 – Hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë ou hyperkaliémie selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) et selon le statut vis-à-vis de l’utilisation des ISRA et de l’âge dans une cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique (courbes d’incidence cumulée).

Analyses de survie pondérées sur les scores de propension

Des scores de propension ont été réalisés pour chaque critère de jugement. Les propriétés équilibrantes des différents scores de propension par le calcul des différences standardisées pour chaque variable entre les deux groupes sont montrées dans le Tableau 16. Les valeurs des différences standardisées étaient toutes inférieures à 10%, signifiant un bon équilibre de l’ensemble des variables dans notre population d’étude après pondération.

Tableau 16 – Différences standardisées (en pourcentage) entre les groupes traité et non traité par inhibiteurs du système rénine-angiotensine après pondération par les scores de propension pour chaque critère de jugement.

Variable	Décès ou IRT	Décès avant IRT	IRT	Hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie
<i>Caractéristiques socio-démographiques et statut fonctionnel</i>				
Age	0,6	2,2	0,6	0,2
Sexe masculin	0,4	0,2	1,6	1,6
Non-caucasien	0,6		0,8	
Niveau d'études ≥12 ans	1,7	2,1	2,0	1,7
Dépendance pour ≥1 ADL	2,6	1,8	4,2	4,2
Dépendance pour ≥1 IADL	1,4	0,2	2,9	3,4
<i>Caractéristiques néphrologiques</i>				
DFG à l'inclusion (ml/min/1,73m ²)	3,9	2,9	2,7	3,4
Albuminurie				
A1	0,6	0,7	0,0	0,2
A2	0,5	1,2	0,2	0,4
A3	1,0	1,9	0,2	0,1
Cause de la MRC				
Diabète	0,3	0,7	0,4	0,3
Glomérulopathie	0,7	0,2	0,8	0,6
Néphroangiosclérose	1,1	1,8	1,7	2,0
Sténose de l'artère rénale	0,6	0,3	0,4	0,6
Néphropathie tubulo-interstitielle	0,2	0,0	0,0	0,0
Polykystose	0,3	0,0	0,2	0,1
Autre	1,5	1,1	1,7	1,8
Ancienneté de la MRC (années)	5,0	2,9	0,2	1,9
Antécédent d'IRA	0,3	3,5	3,0	3,2
Calcémie (mmol/l)	3,4		2,8	
Phosphatémie (mmol/l)	3,5		1,8	
Bicarbonates sériques (mmol/l)	2,1		1,0	1,3
<i>Facteurs de risque et comorbidités cardiovasculaires</i>				
Hypertension artérielle	1,7	1,3	2,2	2,1
Diabète	0,2	0,1	0,1	0,1
LDL cholestérol (mmol/l)	3,0	2,3		
HDL cholestérol (mmol/l)	0,5	0,8		
Index de masse corporelle (kg/m ²)	1,3	0,3	1,6	1,9
Non-fumeur	2,5	2,6	1,5	1,3
Tabac sevré	1,5	1,8	0,4	0,2
Tabac actif	1,0	0,8	1,1	1,1
Insuffisance cardiaque	3,4	2,4	2,8	2,9
Cardiopathie ischémique	1,7	2,1	1,4	1,4
Fibrillation atriale	1,0	0,8	1,5	
Artérite des membres inférieurs	1,9	3,3	0,9	1,1
Accident vasculaire cérébral	0,0	0,2		
Accident ischémique transitoire	0,3	0,5		
Consultation de Cardiologie l'année précédente	3,7	3,2	3,5	3,4
<i>Autres caractéristiques médicales</i>				
BPCO	1,9	2,1		
Antécédent de cancer	0,9	0,5		0,8
Hémoglobinémie (g/dl)	1,4	4,0		
Albuminémie (g/l)	1,6	2,4	0,5	0,2
MMSE	3,4	4,3	3,2	3,8
<i>Caractéristiques médicamenteuses</i>				
Antiagrégants plaquettaires	1,9	1,8		
Anticoagulants oraux	0,9	0,5		1,3
Bétabloquants	0,4	3,5	2,9	2,8

Statines	3,2	3,4		
Ezetimibe	0,3	0,1		
Inhibiteurs calciques	2,1	2,2	3,0	
Diurétiques thiazidiques	6,2	4,7	5,8	5,4
Diurétiques de l'anse	3,3	2,6	3,5	3,2
Epargneurs de potassium	0,6	0,4	0,3	0,4
AINS	0,0		0,0	0,1
Utilisation d'EPO recombinante	0,8	0,8		
Nombre total de médicaments	0,3	0,4	0,0	0,1
Bonne observance	1,0	0,5	0,5	0,7
Faible observance	1,9	2,3	1,0	1,3
Non-observance	0,8	1,7	0,5	0,6

Scores de propension calculés par régression logistique, avec calcul des poids selon la méthode *Average Treatment Effect* ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living ; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule CKD EPI ; l'albuminurie est exprimée selon les grades KDIGO (A1 = normale ; A2 = augmentation modérée ; A3 = augmentation sévère) ; MRC : maladie rénale chronique ; IRA : insuffisance rénale aigüe ; LDL : low density lipoprotein ; HDL : high density lipoprotein ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; MMSE : mini-mental state examination ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; EPO : érythropoïétine.

Les résultats des analyses des modèles de survie pondérés sur les scores de propension selon la méthode IPTW sont montrés dans le Tableau 17. Après prise en compte des scores de propension et avec l'utilisation des modèles de Cox, l'utilisation des inhibiteurs du SRA était associée à une diminution du risque combiné de décès et d'IRT (HR 0,79 IC95% [0,64-0,98]) et l'âge en tant que variable continue ne modifiait pas cette association (p d'interaction = 0,56). En revanche, l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'était pas significativement associée à la survenue des critères de jugement secondaires (décès avant IRT, IRT ou hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie). L'âge ne modifiait pas les associations entre les critères de jugement secondaires et l'utilisation des inhibiteurs du SRA. Les interactions entre l'âge et l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'étaient pas significatives en prenant en compte l'âge en tant que variable catégorielle (<75 ou ≥75 ans) : p = 0,24 pour le risque de décès ou d'IRT, 0,18 pour le risque d'IRT, 0,85 pour le risque de décès avant IRT, 0,26 pour l'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie. Les résultats étaient similaires avec l'utilisation de modèles de Fine and Gray pour les critères de jugement secondaires : HR lié à l'utilisation des inhibiteurs du SRA = 0,87 IC95% [0,64-1,18], p d'interaction avec l'âge = 0,91 pour le décès avant IRT ; HR 0,77 IC 95% [0,58-1,04], p d'interaction = 0,93 pour l'IRT ; HR 0,71 IC 95% [0,50-1,03], p d'interaction = 0,19 pour l'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie.

Tableau 17 – Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% (IC95%) pour les critères de jugement évaluant l’efficacité et la tolérance des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) chez les patients atteints de maladie rénale chronique et l’impact de l’âge sur cette association.

	Univarié sans score de propension	Avec score de propension	Interaction utilisation des inhibiteurs du SRA et âge
	HR (IC95%)*	Cause-specific HR (IC95%)*	P
<i>Critère de jugement principal</i>			
Décès ou IRT	0,75 (0,63-0,88)	0,79 (0,64-0,98)	0,56
<i>Critères de jugement secondaires</i>			
Décès avant IRT	0,57 (0,44-0,73)	0,86 (0,63-1,18)	0,95
IRT	0,91 (0,72-1,16)	0,80 (0,60-1,07)	0,70
Hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie	0,71 (0,54-0,93)	0,73 (0,51-1,06)	0,14

* Pour l’utilisation des inhibiteurs du SRA ; HR obtenus par la réalisation de modèles de Cox sans et avec pondération par score de propension selon la méthode Inverse Probability of Treatment Weighting ; intervalles de confiance calculés par bootstrap ; l’interaction entre l’âge et l’utilisation des inhibiteurs du SRA a été testée ; IRT : insuffisance rénale terminale ; IRA : insuffisance rénale aigue.

IV – 4 – Discussion

A partir des données de la cohorte CKD REIN avec la réalisation de score de propension, nous avons mis en évidence que l’utilisation des inhibiteurs du SRA était significativement associée à une diminution du risque combiné de décès et d’IRT chez les patients atteints de MRC et que l’âge ne modifiait pas cette association. L’utilisation des inhibiteurs du SRA n’était pas associée à une diminution statistiquement significative du risque de décès ou d’IRT, quand ces évènements étaient analysés séparément, et l’âge n’influçait pas ces résultats. Nous n’avons pas retrouvé de surrisque d’hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie lié à l’utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC suivis en Néphrologie. L’âge n’était pas associé à un surrisque d’hospitalisation pour ces effets indésirables liés à l’utilisation de ces traitements. A notre connaissance, cette étude est la première étude évaluant l’impact de l’âge sur l’efficacité et la tolérance des inhibiteurs du SRA dans une grande population représentative des patients atteints de MRC suivis en Néphrologie.

Les effets bénéfiques des inhibiteurs du SRA sur la progression de la MRC ont été retrouvés à la fois chez des patients diabétiques et non-diabétiques.(36–38,211–216) Dans notre étude, l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'était pas associée à une diminution significative du risque d'IRT. De plus, l'âge ne modifiait pas cette association. Cependant, dans les études évaluant les inhibiteurs du SRA, la progression de la MRC était souvent définie par l'IRT mais également par un déclin du DFG estimé, ce qui a pu sous-estimer l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SRA et la progression de la MRC dans notre population et aboutir à un manque de puissance statistique dans notre étude. De plus, les effets bénéfiques sur la progression sont moins nets chez les patients non-diabétiques peu protéinuriques.(217,218) Or dans notre étude, seulement 22% des patients présentait une néphropathie diabétique et 59% présentait une albuminurie de grade A1 ou A2 (i.e. pas d'albuminurie ou microalbuminurie), ce qui peut en partie expliquer l'absence d'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SRA et la survenue d'IRT dans cette analyse.

Les effets bénéfiques des inhibiteurs du SRA sur la mortalité chez les patients atteints de MRC sont plus contrastés dans la littérature.(36,37,68,155,211,212) Cependant, chez les patients âgés atteints de MRC, le risque de décès est souvent supérieur au risque de démarrer un traitement de l'IRT.(82) De plus, étant donné qu'un certain nombre de patients âgés atteints de MRC seront pris en charge par traitement conservateur, et non par dialyse, le critère « IRT traitée » seul n'est peut-être pas approprié pour analyser cette population spécifique. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser un critère d'efficacité composite (décès et IRT) et d'étudier la survenue de décès en tant que critère de jugement secondaire. Une étude utilisant les scores de propension selon la méthode IPTW a montré un surrisque d'IRT mais pas de décès chez des patients atteints de MRC stades 4 à 5 non dialysés utilisant les inhibiteurs du SRA, en comparaison avec les patients non traités.(241) Cependant, au stade pré-dialytique, l'arrêt des inhibiteurs du SRA peut permettre de différer le début du traitement de suppléance de l'IRT.(51) Dans notre étude, chez des patients atteints de MRC moins avancée, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SRA et la survenue de décès avant IRT. Tout comme pour l'analyse de l'IRT, peut se poser cependant la question d'un manque de puissance statistique. En revanche, leur utilisation était associée à une moindre survenue du critère composite d'efficacité. En outre, l'âge n'influçait pas l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SRA et ce critère de jugement. Ainsi, dans notre population de patients atteints de MRC, les patients utilisant les inhibiteurs du SRA avaient un meilleur pronostic en comparaison avec les patients non traités, et cette efficacité était similaire chez les

patients jeunes et âgés. Ces résultats sont en contradiction avec l'étude d'Arora et al. évaluant l'efficacité des inhibiteurs du SRA dans une population d'âge moyen de 77 ans sur le même type de critère composite.(232) Cependant, dans l'étude d'Arora et al., les caractéristiques de la population étaient différentes (pas de protéinurie, pas de diabète, peu de femmes incluses) et l'étude n'incluait pas d'information sur le statut tabagique pouvant influencer de manière importante le risque de décès ou de progression de la MRC.(232) De plus, le DFG estimé à l'inclusion des patients n'était pas décrit dans l'étude, ce qui limite la comparaison avec nos résultats.(232)

Dans notre étude, l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'était pas associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie. L'âge ne modifiait pas cette association, signifiant ainsi que les patients âgés n'étaient pas plus à risque de iatrogénie liée à l'utilisation des inhibiteurs du SRA que les plus jeunes. Ce résultat peut paraître surprenant étant donné que les épisodes d'IRA et d'hyperkaliémie font partie des principaux effets indésirables de ces traitements. Nous ne pouvons cependant pas exclure que cette absence de surrisque soit en rapport avec le fait que les patients utilisant les inhibiteurs du SRA étaient potentiellement traités de longue date. La période d'initiation d'un traitement par inhibiteurs du SRA est notamment particulièrement à risque d'hyperkaliémie.(49) De la même manière, les patients non traités étaient peut-être des patients ayant arrêté antérieurement un traitement par inhibiteurs du SRA du fait d'une IRA ou d'une hyperkaliémie, pour lesquelles ils resteraient plus à risque. L'hyperkaliémie est notamment la cause principale d'arrêt des inhibiteurs du SRA.(242) De plus, les patients non traités avaient plus d'antécédent d'IRA que les patients traités dans notre étude. Nous avons cependant effectué une analyse de sensibilité, en étudiant les hospitalisations pour IRA ou hyperkaliémie chez les patients ayant un antécédent d'IRA et ceux n'en ayant pas de manière dissociée et les résultats étaient similaires, sans surrisque lié à l'utilisation des inhibiteurs du SRA dans chaque groupe (données non montrées). Le fait que les patients analysés aient été recrutés dans des services de Néphrologie peut également avoir influencé cette association, les recommandations de surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie liées à l'utilisation des inhibiteurs du SRA étant probablement mieux respectées par rapport à des patients non suivis en Néphrologie, limitant ainsi le risque d'hospitalisation pour des IRA ou hyperkaliémies sévères. En effet, des études antérieures en milieu néphrologique n'ont pas retrouvé de surrisque d'IRA ou d'hyperkaliémie liée à l'utilisation de ces traitements, y compris chez des patients atteints de MRC au stade pré-dialytique.(202) En revanche, dans une étude réalisée en dehors du milieu néphrologique, l'utilisation des inhibiteurs du SRA était

associée à une incidence accrue d'IRA.(243) De la même manière, dans une étude britannique en population générale, parmi les patients débutant un traitement inhibiteur du SRA, moins de 10% avait réalisé un dosage de créatininémie dans le mois précédent et un autre dosage dans les 15 jours suivant l'initiation du traitement.(244) De plus, dans la même étude, parmi les patients ayant une élévation de créatininémie >30% ou de kaliémie >6 mmol/l suite à l'initiation du traitement, 80% n'avait pas interrompu leur traitement devant ces anomalies biologiques.(244) De manière similaire, dans les essais cliniques, le suivi biologique régulier limite probablement les épisodes sévères d'IRA et d'hyperkaliémie.(49) Le fait de n'avoir retenu que les hospitalisations pour ces complications a en outre sélectionné les événements les plus sévères, ceux-ci n'étant peut-être pas le reflet d'épisodes d'IRA ou d'hyperkaliémie plus modérés ne nécessitant pas d'hospitalisation, dont la survenue n'est de fait pas estimée dans notre étude. Cependant, le fait d'être hospitalisé pour une IRA ou une hyperkaliémie a probablement un retentissement plus important sur le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de MRC, en comparaison d'épisodes plus modérés, traités en ambulatoire.

Dans l'analyse du second objectif de thèse, nous avons vu que les patients âgés atteints de cardiopathie ischémique étaient moins souvent traités que les plus jeunes par les inhibiteurs du SRA, traitements pourtant recommandés dans cette indication. Dans la littérature, l'âge a déjà été retrouvé associé à une moindre utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC sans égard aux maladies cardiovasculaires associées.(232) Dans l'analyse de ce troisième objectif de thèse, non restreinte aux patients atteints de la cardiopathie ischémique, les patients n'utilisant pas les inhibiteurs du SRA étaient plus âgés que les patients utilisant ces traitements et présentaient également plus souvent des maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, ACFA, artérite des membres inférieurs) et non-cardiovasculaires (BPCO, cancer). Cela explique probablement les résultats de l'analyse univariée, sans prise en compte des scores de propension, où l'utilisation des inhibiteurs du SRA était associée à une diminution significative du risque de décès, mais aussi à une diminution du risque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie.

Cette analyse a plusieurs forces. Tout d'abord, elle s'appuie sur les données issues d'une cohorte avec un grand nombre de patients atteints de MRC représentatifs des patients suivis en Néphrologie en France et avec une proportion importante de patients âgés de plus de 75 ans. Ensuite, l'utilisation de scores de propension avec des propriétés équilibrantes satisfaisantes nous a permis de minimiser le biais d'indication. En outre, les biais résiduels possibles avec l'utilisation des scores de propension sont liés à l'absence de données sur les facteurs de

confusion potentiels entre l'utilisation du traitement et la survenue de l'évènement d'intérêt.(238,245) Or la base de données de la cohorte CKD REIN incluait un grand nombre de variables dans des domaines variés (comorbidités, médicaments et observance, variables sociodémographiques) que nous avons pu utiliser pour la réalisation des scores de propension, limitant ainsi au maximum la possibilité d'un biais résiduel. Notre étude a cependant plusieurs limites. Premièrement, le fait que les patients aient été recrutés dans des services de Néphrologie limite la généralisabilité de nos résultats. Cela est probablement particulièrement vrai pour l'absence de surrisque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie lié à l'utilisation des inhibiteurs du SRA. Deuxièmement, les patients utilisant les inhibiteurs du SRA étant déjà traités à l'inclusion dans l'étude, il ne nous a pas été possible d'évaluer l'impact de l'albuminurie sur l'efficacité de ces traitements. En effet, les dosages d'albuminurie étaient réalisés alors que les patients étaient déjà traités, les inhibiteurs du SRA diminuant l'albuminurie, ne permettant donc pas d'analyser les critères de jugement selon le degré d'albuminurie chez les patients traités ou non. Enfin, ces résultats devront être confirmés et approfondis dans notre population en réalisant des analyses de sous-groupes par exemple selon le statut diabétique ou en comparant les patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou non. En outre, nous pourrions également comparer l'utilisation des IEC et des ARA2 dont l'utilisation pourrait être associée à une balance bénéfice-risque différente.(223)

En conclusion, chez les patients atteints de MRC suivis en Néphrologie, l'utilisation des inhibiteurs du SRA était associée à une diminution du risque combiné de décès ou d'IRT sans surrisque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie. L'âge n'influçait pas ces associations. L'utilisation des inhibiteurs du SRA semble donc également bénéfique chez les patients jeunes et âgés atteints de MRC, sans surrisque iatrogène chez les plus âgés. L'utilisation des inhibiteurs du SRA est actuellement recommandée à visée antihypertensive et antiprotéïnurique chez les patients atteints de MRC.(2) Nos résultats suggèrent que ces recommandations sont également valables pour les patients âgés atteints de MRC. Etant donné l'absence de données issues d'essais randomisés dans un grand nombre de situations chez les patients âgés atteints de MRC, l'analyse de données observationnelles issues de cohortes de qualité avec l'utilisation de score de propension est un apport majeur pour valider des prises en charge thérapeutiques fréquentes.

V – DISCUSSION GENERALE

La prise en charge des sujets âgés atteints de MRC fait actuellement l'objet d'un nombre croissant de publications scientifiques, principalement centrées sur l'IRT des sujets âgés. A partir des données de la cohorte CKD REIN, nous avons pu nous intéresser à deux domaines encore peu étudiés chez les sujets âgés atteints de MRC stades 3 et 4 : les maladies cardiovasculaires et la néphroprotection. Dans cette partie, nous reprenons les principaux résultats de cette thèse, discutons des implications et des perspectives de recherche en rapport, ainsi que des principales forces et limites de l'ensemble de ce travail.

V – 1 – Principaux résultats

Dans l'analyse du premier objectif de thèse, nous avons montré que la prévalence des maladies cardiovasculaires augmentait avec l'âge chez les patients atteints de MRC. S'il est connu que les patients âgés atteints de MRC présente fréquemment des syndromes gériatriques souvent associés entre eux, nous avons montré que ces patients étaient également fréquemment atteints de polyopathie cardiovasculaire.⁽⁸⁷⁾ Ainsi, chez les patients âgés de moins de 65 ans, 17% présentait une maladie cardiovasculaire et 12% deux maladies cardiovasculaires ou plus. En revanche, chez les patients âgés de plus de 85 ans, 32% présentait une maladie cardiovasculaire et 43% deux maladies cardiovasculaires ou plus. La prévalence de la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse était plus importante chez les patients âgés de plus de 85 ans que chez les patients âgés de 75 à 84 ans. En revanche, la prévalence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse augmentait jusqu'à la catégorie d'âge [75-84] ans mais pas après 85 ans, possiblement du fait d'un biais de survie. Si la maladie cardiovasculaire athéromateuse était associée aux facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (hormis l'HTA qui était présente chez 91% des patients de la population d'étude), seuls l'âge et le diabète étaient associés à la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse.

Dans l'analyse du second objectif de thèse, nous avons retrouvé qu'une majorité des patients atteints de MRC et de maladies cardiovasculaires utilisait les traitements recommandés pour le traitement de ces dernières. Dans notre cohorte, l'âge n'était pas associé à une sous-utilisation des médicaments antithrombotiques étudiés (antiagrégants plaquettaires dans la cardiopathie ischémique, anticoagulants oraux dans l'ACFA avec un score de CHA2DS2-VASc ≥ 2) et nous

avons même trouvé que les patients âgés ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT étaient plus souvent traités par médicaments antithrombotiques que les plus jeunes, après prise en compte des variables sociodémographiques et des comorbidités. Cependant, nous avons retrouvé que les patients âgés atteints de cardiopathie ischémique étaient moins souvent traités que les plus jeunes par les inhibiteurs du SRA, les bêtabloquants et les hypolipémiants. Dans notre population de patients atteints de MRC, un DFG estimé bas (i.e. <30 ml/min/1.73m²) n'était associé qu'à une moindre utilisation des inhibiteurs du SRA dans la cardiopathie ischémique mais pas à l'utilisation des autres médicaments étudiés.

Enfin, dans le dernier objectif de thèse, nous avons montré que l'utilisation des inhibiteurs du SRA (IEC et ARA2) chez les patients atteints de MRC stades 3 et 4 était associée à une diminution de 21% du risque combiné de décès et d'atteindre le stade d'IRT et que l'âge ne modifiait pas cette association. En outre, l'utilisation des inhibiteurs du SRA n'était pas associée à une diminution du risque de ces deux événements analysés individuellement (i.e. décès avant IRT ou IRT). L'utilisation des inhibiteurs du SRA n'était pas associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie et l'âge ne modifiait pas cette association.

V – 2 – Implications

Les patients âgés atteints de MRC ont pour une majorité d'entre eux un risque de décès supérieur au risque d'atteindre le stade d'IRT.(82) Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les patients atteints de MRC.(52) Ainsi, si certains auteurs proposent d'établir des seuils spécifiques du sujet âgé pour la classification de la MRC selon le DFG estimé et estiment que certains patients âgés répondant à la définition actuelle de la MRC ne nécessitent sans doute pas un suivi néphrologique spécialisé, il est clair qu'un DFG estimé <60 ml/min/1.73m² chez un patient âgé représente un marqueur de risque cardiovasculaire important.(75,83) Cependant, aucune recommandation de dépistage ou de suivi cardiovasculaire n'est actuellement proposée spécifiquement chez les patients atteints de MRC, hors bilan pré-transplantation rénale, et ce a fortiori chez les patients âgés atteints de MRC. Nos résultats soulèvent la question d'une prise en charge cardiovasculaire et d'un dépistage spécifique à cette population. En pratique clinique, la probabilité qu'un patient âgé atteint de MRC soit également atteint de maladie cardiovasculaire doit être considérée comme forte :

63% des patients âgés entre 75 et 84 ans et 75% des patients âgés de plus de 85 ans étaient atteints d'une maladie cardiovasculaire ou plus dans notre population d'étude.

La MRC favorise à la fois la survenue de maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse.(52,56,58,123) La distinction entre ces deux types de maladie cardiovasculaire a cependant été peu réalisée dans la littérature scientifique. Chez les patients atteints de MRC, nous avons montré que la prévalence de ces deux types de maladie cardiovasculaire différait selon l'âge et le statut vis-à-vis des facteurs de risque traditionnels. Si ces résultats étaient confirmés de manière longitudinale, cela soulèverait notamment la question d'approches préventives et thérapeutiques potentiellement différentes pour les deux types de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de MRC.

Bien que la prévalence des maladies cardiovasculaires et la mortalité en rapport soient importantes chez les patients atteints de MRC, ceux-ci sont rarement inclus dans les essais cliniques évaluant les médicaments cardiovasculaires.(62,63) De plus, ces patients sont moins souvent traités par les médicaments recommandés dans ces indications que les patients non-atteints de MRC.(59,169,179–186) Dans notre population d'étude, si une majorité des patients utilisait les antiagrégants plaquettaires, les inhibiteurs du SRA, les bêtabloquants et les hypolipémiant dans la cardiopathie ischémique, nous avons montré que les patients âgés étaient moins souvent traités par ces traitements que les plus jeunes, excepté pour les antiagrégants plaquettaires. Les patients âgés étant également fréquemment exclus des essais cliniques, l'évidence concernant l'utilisation des traitements recommandés dans la cardiopathie ischémique chez les patients âgés atteints de MRC est faible.(64,164,165) Cependant, ces traitements ne font actuellement pas l'objet de recommandations spécifiques dans cette population et devraient théoriquement être proposés aux sujets âgés atteints de MRC et de cardiopathie ischémique. Nos résultats montrent donc une moindre application pratique des recommandations chez ces patients comparés à des patients plus jeunes atteints de MRC. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de sous-utilisation des médicaments antithrombotiques avec l'âge, alors même que ces traitements sont l'un des principaux pourvoyeurs de iatrogénie et que la balance bénéfico-risque des anticoagulants dans l'ACFA chez les patients présentant une MRC stades 4 à 5 est actuellement débattue à partir de résultats issus d'études observationnelles.(54,114,169,183,205,206) Les patients âgés atteints de MRC étant particulièrement sujets aux maladies cardiovasculaires et les recommandations étant moins suivies chez eux, des données solides issues d'essais randomisés sont souhaitables dans cette population.

De la même manière que pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires, le niveau de preuve concernant les mesures de néphroprotection comme l'utilisation des inhibiteurs du SRA est faible chez les patients âgés atteints de MRC. Les recommandations KDIGO sur la néphroprotection ne font cependant pas de distinction entre patients jeunes et âgés sur les différentes mesures de prévention de la progression de la MRC, hormis au sujet des cibles de pression artérielle à atteindre.(2) Etant donné que les patients âgés atteints de MRC ont un risque de décès d'origine cardiovasculaire plus important que celui de progresser vers le stade d'IRT, nous avons choisi d'évaluer l'utilisation des inhibiteurs du SRA par un critère composite d'efficacité (i.e. décès et IRT).(52,82) Nous avons montré que l'utilisation des inhibiteurs du SRA était associée à une diminution du risque d'atteindre ce critère composite et que cette association n'était pas modifiée par l'âge. Nos résultats suggèrent donc que les recommandations d'utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC sont valables chez les patients âgés. Tout comme dans l'analyse du second objectif, les patients âgés atteints de MRC utilisaient moins souvent les inhibiteurs du SRA que les plus jeunes, en dehors du contexte de la cardiopathie ischémique. En outre, si l'âge est associé à une augmentation du risque de iatrogénie, les patients âgés ne présentaient pas de surrisque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie que les patients plus jeunes. Ces résultats sont cependant probablement liés au fait que les patients aient été recrutés et suivis dans des services de Néphrologie, avec une surveillance biologique probablement plus fréquente qu'en population générale, ce qui a pu limiter la survenue de complications graves liées à l'utilisation des inhibiteurs du SRA. La balance bénéfice-risque de l'utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC âgés de plus de 75 ans n'avait jamais été évaluée à ce jour.

V – 3 – Perspectives de recherche

Nos résultats permettent de définir plusieurs perspectives de recherche. Premièrement, une comparaison internationale de la prévalence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse est actuellement en cours sur l'ensemble des cohortes du consortium CKDopps (France, Allemagne, Brésil, Etats-Unis et Japon) mais aussi sur les données de la cohorte Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), incluant des patients atteints de MRC stade 5 dialysés issus des mêmes pays. Cette analyse permettra d'évaluer nos résultats, notamment les associations entre les différents types de maladies cardiovasculaires, l'âge et les

autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, dans une plus grande population issue de pays différents et en incluant des patients atteints de MRC au stade 5.

Sur les données longitudinales de la cohorte CKD REIN, nous pourrions également évaluer les associations entre l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et l'incidence des maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse. Les analyses longitudinales permettront également d'étudier l'association entre les facteurs de risque non-conventionnels et les deux types de maladie cardiovasculaire, ce qui n'était probablement pas pertinent en analyse transversale. Enfin, l'analyse longitudinale permettra d'évaluer et de comparer le pronostic associé aux maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse, la diminution de la prévalence de la maladie cardiovasculaire athéromateuse après 85 ans retrouvée dans l'analyse du premier objectif de thèse suggérant un risque de décès plus important en cas de maladie cardiovasculaire athéromateuse chez les sujets âgés atteints de MRC.

Les patients âgés atteints de MRC sont moins souvent traités par les médicaments recommandés dans la cardiopathie ischémique. Peu de données existent sur l'efficacité de ces traitements dans cette population. Les données de la cohorte CKD REIN, éventuellement associées aux données de CKDopps afin d'augmenter la puissance statistique, pourront permettre d'évaluer le pronostic associé à l'utilisation ou non de ces traitements chez les patients âgés atteints de MRC. Nous pourrions utiliser pour cela des scores de propension afin de minimiser le biais d'indication, comme dans l'analyse du troisième objectif de cette thèse. Le même type d'approche pourrait permettre de valider l'utilisation d'autres thérapeutiques dans des maladies variées chez ces patients, étant donné l'absence fréquente de données issues des essais randomisés dans cette population.

Enfin, nous poursuivrons l'analyse sur l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs du SRA en utilisant des modèles de survie avec des covariables dépendantes du temps. Nous effectuerons également des analyses de sous-groupe afin d'évaluer l'influence du statut diabétique ou des antécédents cardiovasculaires sur nos résultats. Nous comparerons également le bénéfice associé à l'utilisation des IEC et des ARA2. D'autres mesures de néphroprotection pourraient être évaluées par la suite de la même manière chez les patients âgés atteints de MRC.

V – 4 – Forces et limites

La principale force de cette thèse réside dans les données de la cohorte CKD REIN. Plus de 3000 patients atteints de MRC stades 3 et 4 ont été inclus. Les consultations de Néphrologie dont sont issus les patients sont représentatives géographiquement et pour le statut légal de l'ensemble des consultations de Néphrologie en France. Les patients inclus sont finement caractérisés sur le plan néphrologique, médical et sociodémographique, avec peu de données manquantes sur les variables utilisées dans ce travail de thèse. Cela nous a notamment permis de prendre en compte de nombreux facteurs associés à l'utilisation des traitements recommandés dans les maladies cardiovasculaires afin de mieux caractériser l'impact de l'âge sur ces utilisations. Cela nous a également permis d'inclure de nombreuses variables lors de la réalisation des scores de propension dans l'analyse du troisième objectif afin de minimiser les biais liés au caractère observationnel de l'étude. Deuxièmement, les trois objectifs de cette thèse ont permis d'aborder des thématiques encore peu étudiées dans la littérature scientifique à ce jour chez des patients atteints de MRC : prévalence des maladies cardiovasculaires selon l'âge, distinction entre maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse, impact de l'âge sur l'utilisation des traitements cardiovasculaires recommandés, efficacité et tolérance des inhibiteurs du SRA selon l'âge. Ces résultats ouvrent des perspectives importantes d'amélioration des pratiques cliniques et de recherche.

Cette thèse a cependant plusieurs limites. Les limites de chaque objectif sont discutées individuellement dans les trois discussions correspondantes et nous adresserons ici les limites plus générales et/ou communes aux trois objectifs. Premièrement, les deux premiers objectifs de thèse consistaient en une analyse transversale de la cohorte. Si ces analyses ont apporté des résultats intéressants, elles ne répondent pas à l'ensemble des problématiques soulevées (facteurs de risque et pronostic associés à la maladie cardiovasculaire athéromateuse et non-athéromateuse, raison de la sous-utilisation des traitements cardiovasculaires recommandés et pronostic associé à cette sous-utilisation). Cependant, les questions en suspens sont devenues des perspectives de recherche auxquelles le suivi longitudinal de la cohorte permettra sans doute de répondre. Deuxièmement, l'analyse du troisième objectif est basée sur le suivi longitudinal d'une étude de cohorte. Malgré l'utilisation des scores de propension, les résultats ne peuvent être aussi robustes que ceux d'un essai randomisé. Cependant, en l'absence de données de ce type disponibles pour répondre à notre question de recherche, cette analyse permet d'apporter des éléments en faveur du bénéfice associé à une pratique néphrologique courante, à défaut de

la valider totalement. Enfin, nous ne pouvons exclure un biais de sélection à plusieurs niveaux. Premièrement, les patients inclus devaient pouvoir fournir un consentement libre et éclairé. Ainsi, cela exclut de principe les patients atteints de démence avancée dont les caractéristiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires et de leurs traitements sont probablement différentes de celles des patients non-atteints de démence. Nous ne pouvons cependant pas exclure que des patients présentant des démences à des stades légers aient été inclus car non-diagnostiqués à l'inclusion. Deuxièmement, les patients inclus sont des patients suivis en Néphrologie, ce qui limite la généralisabilité de nos résultats. La proportion de patients atteints de MRC non adressés en consultation de Néphrologie n'a pas été évaluée dans une étude scientifique à notre connaissance. Aussi, nous ne pouvons exclure que ces patients non suivis en Néphrologie aient des profils différents des patients inclus dans la cohorte CKD REIN en termes d'atteintes cardiovasculaires, d'utilisation des traitements recommandés, voire de bénéfices et de risques liés à l'utilisation des inhibiteurs du SRA.

V – 5 – Conclusion

A partir des données de la cohorte CKD REIN, ce travail de thèse a permis de s'intéresser à deux thématiques peu étudiées chez les patients âgés atteints de MRC stades 3 et 4 : les maladies cardiovasculaires et la néphroprotection. Nous avons notamment mis en évidence la fréquence importante des maladies cardiovasculaires chez les patients âgés atteints de MRC qui sont souvent associées entre elles. Nous avons également mis en évidence des relations différentes entre l'âge, le DFG estimé, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et les maladies cardiovasculaires athéromateuse et non-athéromateuse. Ainsi, si l'âge, le DFG estimé et les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (sauf l'HTA) étaient associés à la maladie cardiovasculaire athéromateuse, seuls l'âge et le diabète étaient associés à la maladie cardiovasculaire non-athéromateuse. Nous avons par la suite mis en évidence que l'âge n'était pas associé à une sous-utilisation des médicaments antithrombotiques recommandés dans plusieurs maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, ACFA, AVC ischémique ou AIT) mais était en revanche associé à une sous-utilisation des autres traitements recommandés dans la cardiopathie ischémique (béta-bloquants, inhibiteurs du SRA, hypolipémiants). Enfin, nous avons retrouvé que l'utilisation des inhibiteurs du SRA chez les patients atteints de MRC stades 3 et 4 était associée à une diminution du risque de décès et d'IRT et que l'âge ne modifiait pas cette association, suggérant une efficacité similaire de ces traitements chez les sujets jeunes

ou âgés atteints de MRC. L'utilisation de ces traitements n'était pas associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour IRA ou hyperkaliémie dans cette cohorte suivie en Néphrologie, y compris chez les patients âgés. L'ensemble de ces résultats suggère des pistes d'amélioration de la prise en charge médicale des sujets âgés atteints de MRC non dialysés.

VI – REFERENCES

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan;3(1):5–14.
3. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. 2012.
4. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009 Mar;53(3 Suppl 3):S4-16.
5. Vidal-Petiot E, Flamant M. [Measurement and estimation of glomerular filtration rate]. *Nephrol Ther.* 2017 Dec;13(7):560–8.
6. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate-An Overview. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* 2017;27(6):375–80.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
8. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247–54.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
10. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1941–51.
11. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens.* 2007 Jul;25(7):1473–9.
12. Eknoyan G. Nephrology: As It Was Then, But Is Not Now. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017 Jan;69(1):129–35.
13. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and

- albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
14. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1331–40.
 15. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):93–104.
 16. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341–52.
 17. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):950–7.
 18. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016 Jul;27(7):2135–47.
 19. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016 May;4(5):e307-319.
 20. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018;94(3):567–81.
 21. USRDS annual report. Chapter 1 CKD in the General Population. 2017.
 22. Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl*. 2012 Mar 3;379(9818):815–22.
 23. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Oct;26(10):3286–95.

24. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets J-B, Cottel D, Wagner A, et al. [Assessment and characteristics of chronic renal insufficiency in France]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012 Aug;61(4):239–44.
25. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet Lond Engl*. 2017 25;389(10075):1238–52.
26. USRDS annual report. Chapter 11 International Comparisons. 2017.
27. Vigneau C, Kolko A, Stengel B, Jacquelinet C, Landais P, Rieu P, 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 Jun;13(4):228–35.
28. Honeycutt AA, Segel JE, Zhuo X, Hoerger TJ, Imai K, Williams D. Medical costs of CKD in the Medicare population. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013 Sep;24(9):1478–83.
29. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(12):1258–70.
30. Whaley-Connell A, Shlipak MG, Inker LA, Kurella Tamura M, Bombback AS, Saab G, et al. Awareness of kidney disease and relationship to end-stage renal disease and mortality. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):661–9.
31. Vanholder R, Annemans L, Brown E, Gansevoort R, Gout-Zwart JJ, Lameire N, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(7):393–409.
32. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2012 Apr;59(4):513–22.
33. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int*. 2003 Jul;64(1):370–8.
34. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1130–6.
35. Tin A, Grams ME, Estrella M, Lipkowitz M, Greene TH, Kao WHL, et al. Patterns of Kidney Function Decline Associated with APOL1 Genotypes: Results from AASK. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016 08;11(8):1353–9.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861–9.

37. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet Lond Engl*. 1997 Jun 28;349(9069):1857–63.
38. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):870–8.
39. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2016 Feb;67(2):307–17.
40. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1553–9.
41. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):164–74.
42. Pereira BJ. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int*. 2000 Jan;57(1):351–65.
43. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa J-J, Haymann JP, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009 Jan;20(1):164–71.
44. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012 Sep 28;23(10):1631–4.
45. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care*. 2008 Jun;35(2):329–44, vii.
46. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD-MBD): Advances in Pathophysiology. *Bone*. 2017 Jul;100:80–6.
47. Babayev R, Nickolas TL. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. *Semin Dial*. 2015 Dec;28(6):645–53.
48. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Mar;21(Suppl 1):53–63.
49. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Nov;10(11):653–62.
50. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Nov;28(11):3155–65.

51. Townsend RR, Taler SJ. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Sep;11(9):555–63.
52. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Lond Engl.* 2013 Jul 27;382(9889):339–52.
53. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-119.
54. Bansal N, Hsu C, Go AS. Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 May;23(3):275–82.
55. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, Odden MC, Dalrymple L, Shlipak MG, et al. Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease: An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies. *JAMA Cardiol.* 2017 Mar 1;2(3):314–8.
56. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Dec;6(12):723–35.
57. Kahn MR, Robbins MJ, Kim MC, Fuster V. Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013 May;10(5):261–73.
58. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2016 Feb 2;133(5):518–36.
59. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013 Nov;9(4):331–9.
60. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016 27;68(13):1452–64.
61. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011 Jun 25;377(9784):2181–92.
62. Zoccali C, Blankestijn PJ, Bruchfeld A, Capasso G, Fliser D, Fouque D, et al. Children of a lesser god: exclusion of chronic kidney disease patients from clinical trials. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019 27;
63. Mathew RO, Bangalore S, Sidhu MS, Fleg JL, Maddux FW. Increasing inclusion of patients with advanced chronic kidney disease in cardiovascular clinical trials. *Kidney Int.* 2018;93(4):787–8.

64. Hughes CM, Cadogan CA, Patton D, Ryan CA. Pharmaceutical strategies towards optimising polypharmacy in older people. *Int J Pharm.* 2016 Oct 30;512(2):360–5.
65. Agrawal H, Aggarwal K, Littrell R, Velagapudi P, Turagam MK, Mittal M, et al. Pharmacological and Non Pharmacological Strategies in the Management of Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2015 Aug;11(3):261–9.
66. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 2015 May;20(3):259–72.
67. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 21;138(2):98–104.
68. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1):26–31.
69. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016;29:90–112.
70. Belmin J. *Gériatrie.* Elsevier Masson; 2009. 860 p.
71. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Aug 1;16(8):640–7.
72. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2012 Jul 7;380(9836):37–43.
73. INSEE. *Espérance de vie à divers âges en 2018 [Internet].*
74. Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M. Reviewing the definition of “elderly”. *Geriatr Gerontol Int.* 2006;6(3):149–58.
75. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017 Oct;28(10):2838–44.
76. Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017 Jan;28(1):313–20.
77. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int.* 2017;92(3):569–79.

78. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):561–7.
79. O’Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017 Feb;28(2):407–20.
80. Bowling CB, Muntner P. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Dec;67(12):1379–86.
81. Registre REIN - Rapport annuel 2016 [Internet].
82. O’Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2007 Oct;18(10):2758–65.
83. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):17–28.
84. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarød K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med.* 2007 Dec 10;167(22):2490–6.
85. Hui X, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Fülöp T, Coresh J. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013 Oct;62(4):691–702.
86. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012 Dec 12;308(22):2349–60.
87. Bowling CB, Booth JN, Gutiérrez OM, Kurella Tamura M, Huang L, Kilgore M, et al. Nondisease-Specific Problems and All-Cause Mortality among Older Adults with CKD: The REGARDS Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2014 Oct 7;9(10):1737–45.
88. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Aug;14(8):542–59.
89. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2013 Feb;24(3):337–51.
90. Okparavero A, Foster MC, Tighiouart H, Gudnason V, Indridason O, Gudmundsdottir H, et al. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016 Mar;31(3):439–47.

91. Rodrigues J, Cuppari L, Campbell KL, Avesani CM. Nutritional assessment of elderly patients on dialysis: pitfalls and potentials for practice. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017 Nov 1;32(11):1780–9.
92. Villain C, Ecochard R, Bouchet J-L, Daugas E, Drueke TB, Hannedouche T, et al. Relative prognostic impact of nutrition, anaemia, bone metabolism and cardiovascular comorbidities in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019 May 1;34(5):848–58.
93. Walker SR, Wagner M, Tangri N. Chronic kidney disease, frailty, and unsuccessful aging: a review. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* 2014 Nov;24(6):364–70.
94. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014 Sep;29(9):1655–65.
95. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-156.
96. López-Soto PJ, De Giorgi A, Senno E, Tiseo R, Ferraresi A, Canella C, et al. Renal disease and accidental falls: a review of published evidence. *BMC Nephrol.* 2015 Oct 29;16:176.
97. Bowling CB, Bromfield SG, Colantonio LD, Gutiérrez OM, Shimbo D, Reynolds K, et al. Association of Reduced eGFR and Albuminuria with Serious Fall Injuries among Older Adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2016 07;11(7):1236–43.
98. Bowling CB, Hall RK, Khakharia A, Franch HA, Plantinga LC. Serious Fall Injury History and Adverse Health Outcomes After Initiating Hemodialysis Among Older U.S. Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Aug 10;73(9):1216–21.
99. Bugnicourt J-M, Godefroy O, Chillon J-M, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2013 Feb;24(3):353–63.
100. McAdams-DeMarco MA, Daubresse M, Bae S, Gross AL, Carlson MC, Segev DL. Dementia, Alzheimer’s Disease, and Mortality after Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2018 Sep 7;13(9):1339–47.
101. McAdams-DeMarco MA, Bae S, Chu N, Gross AL, Brown CH, Oh E, et al. Dementia and Alzheimer’s Disease among Older Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017 May;28(5):1575–83.
102. Helmer C, Stengel B, Metzger M, Froissart M, Massy Z-A, Tzourio C, et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology.* 2011 Dec 6;77(23):2043–51.

103. Noce A, Vidiri MF, Marrone G, Moriconi E, Bocedi A, Capria A, et al. Is low-protein diet a possible risk factor of malnutrition in chronic kidney disease patients? *Cell Death Discov.* 2016;2:16026.
104. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016 Nov;31(suppl 2):ii1–66.
105. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et al. Comparing GFR Estimating Equations Using Cystatin C and Creatinine in Elderly Individuals. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2015 Aug;26(8):1982–9.
106. Flamant M, Haymann J-P, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa J-J, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012 Nov;60(5):847–9.
107. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2013 Jan;61(1):57–66.
108. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol.* 2013 Aug;26(4):716–23.
109. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012 Oct 2;157(7):471–81.
110. Vidal-Petiot E, Haymann J-P, Letavernier E, Serrano F, Clerici C, Boffa J-J, et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 May;63(5):865–7.
111. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016;31(5):798–806.
112. da Silva Selistre L, Rech DL, de Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Dubourg L. Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Intern Med.* 2019 Apr 29;
113. Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, Roderick P, Raftery J, Fluck RJ, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med.* 2017 Oct;14(10):e1002400.

114. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011 Nov 24;365(21):2002–12.
115. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Sep;26(9):2852–9.
116. Delanaye P, Flamant M, Cavalier É, Guerber F, Vallotton T, Moranne O, et al. [Dosing adjustment and renal function: Which equation(s)?]. *Nephrol Ther*. 2016 Feb;12(1):18–31.
117. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1122–37.
118. Couchoud C, Dantony E, Elsensohn M-H, Villar E, Vigneau C, Moranne O, et al. Restricted mean survival time over 15 years for patients starting renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2017 01;32(suppl_2):ii60–7.
119. Couchoud CG, Beuscart J-BR, Aldigier J-C, Brunet PJ, Moranne OP, REIN registry. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1178–86.
120. Singh P, Ng Y-H, Unruh M. Kidney Transplantation Among the Elderly: Challenges and Opportunities to Improve Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Jan;23(1):44–50.
121. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012 Feb;15(2):228–35.
122. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 23;351(13):1296–305.
123. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart Br Card Soc*. 2013 Mar;99(6):365–72.
124. Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Nov;21(6):460–71.
125. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016 Apr 15;594(8):2061–73.
126. Forman DE, Ahmed A, Fleg JL. Heart Failure in Very Old Adults. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec 1;10(4):387–400.

127. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville M, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014 Aug;29(8):1500–7.
128. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville M, 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 Apr;12 Suppl 1:S49-56.
129. Mariani L, Stengel B, Combe C, Massy ZA, Reichel H, Fliser D, et al. The CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps): Rationale and Methods. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016;68(3):402–13.
130. Sukul N, Speyer E, Tu C, Bieber BA, Li Y, Lopes AA, et al. Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2019 May 7;14(5):673–81.
131. Schweitzer ML, Stengel B, Legrand K, Briançon S, Jacquelinet C, Combe C, et al. Obesity phenotype and patient-reported outcomes in moderate and severe chronic kidney disease: a cross-sectional study from the CKD-REIN cohort study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2019 Jan 18;
132. Villain C, Metzger M, Combe C, Fouque D, Frimat L, Jacquelinet C, et al. Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2018 Aug 28;
133. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, 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 Dec;84(12):2811–23.
134. Balkau B, Metzger M, Andreelli F, Frimat L, Speyer E, Combe C, 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(2):175–83.
135. Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2019 Feb 1;34(2):277–86.
136. Affret A, Wagner S, El Fatouhi D, Dow C, Correia E, Niravong M, et al. Validity and reproducibility of a short food frequency questionnaire among patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017 Sep 15;18(1):297.

137. Villain C, Liabeuf S, Metzger M, Combe C, Fouque D, Frimat L, et al. Impact of age on cardiovascular drug use in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2019.
138. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(5):555–62.
139. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.
140. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* John Wiley & Sons; 2004. 326 p.
141. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1121–9.
142. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Fried LF, Cao J, de Boer IH, et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 May;25(5):1560–7.
143. Beck H, Titze SI, Hübner S, Busch M, Schlieper G, Schultheiss UT, et al. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. *PloS One.* 2015;10(4):e0122552.
144. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2009 Aug;4(8):1302–11.
145. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):1102–7.
146. Iimori S, Noda Y, Okado T, Naito S, Toda T, Chida Y, et al. Baseline characteristics and prevalence of cardiovascular disease in newly visiting or referred chronic kidney disease patients to nephrology centers in Japan: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2013 Jul 17;14:152.
147. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2011 Oct 5;12:53.
148. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and

- stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370–5.
149. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
 150. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016 Feb 5;11(2):287–96.
 151. Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Yamashita K, Li Y, Yamagishi K, et al. Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2017;261:124–30.
 152. Avery CL, Loehr LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, et al. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 23;60(17).
 153. Allan V, Honarbakhsh S, Casas J-P, Wallace J, Hunter R, Schilling R, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017 03;117(5):837–50.
 154. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):514–26.
 155. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):629–36.
 156. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139–228.
 157. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
 158. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 07;37(38):2893–962.

159. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
160. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949–3003.
161. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267–315.
162. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071–104.
163. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160–236.
164. Bourgeois FT, Orenstein L, Ballakur S, Mandl KD, Ioannidis JPA. Exclusion of elderly persons in randomized clinical trials of drugs for ischemic heart disease. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Nov;65(11):2354–61.
165. Mieiro L, Beuscart J-B, Knol W, Van Riet-Nales D, Orlu M. Achieving appropriate medication for older adults: A multidimensional perspective. *Maturitas*. 2019 Jun;124:43–7.
166. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: An analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Apr;85(4):838–44.
167. Thake M, Lowry A. A systematic review of trends in the selective exclusion of older participant from randomised clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Sep;72:99–102.
168. Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, Saha A, Simoes P, Parikh CR, et al. Representation of Patients With Kidney Disease in Trials of Cardiovascular Interventions: An Updated Systematic Review. *JAMA Intern Med*. 2016 Jan;176(1):121–4.

169. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 16;64(23):2471–82.
170. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 1;51(1):37–45.
171. Desai Y, El-Chami MF, Leon AR, Merchant FM. Management of Atrial Fibrillation in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(1):185–93.
172. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Nov 23;360(9346):1623–30.
173. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 14;37(39):2999–3058.
174. Onder G, van der Cammen TJM, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing*. 2013 May;42(3):284–91.
175. O’Mahony D, O’Sullivan D, Byrne S, O’Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213–8.
176. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674–94.
177. Muhlack DC, Hoppe LK, Weberpals J, Brenner H, Schöttker B. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age With Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Mar 1;18(3):211–20.
178. Brunetti E, Aurucci ML, Boietti E, Gibello M, Sappa M, Falcone Y, et al. Clinical Implications of Potentially Inappropriate Prescribing According to STOPP/START Version 2 Criteria in Older Polymorbid Patients Discharged From Geriatric and Internal Medicine Wards: A Prospective Observational Multicenter Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 May 17;
179. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic

- kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010 Jan 26;121(3):357–65.
180. Makam RCP, Erskine N, McManus DD, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, et al. Decade-Long Trends (2001 to 2011) in the Use of Evidence-Based Medical Therapies at the Time of Hospital Discharge for Patients Surviving Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2016 Dec 15;118(12):1792–7.
181. Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, Shiomi H, Ono K, Kimura T, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular outcomes after coronary revascularization in patients ≥ 80 years of age: observations from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):821–8.
182. O'Brien EC, Wu J, Schulte PJ, Christian A, Laskey W, Bhatt DL, et al. Statin use, intensity, and 3-year clinical outcomes among older patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2016 Mar;173:27–34.
183. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):625–35.
184. Reinecke H, Breithardt G, Engelbertz C, Schmieder RE, Fobker M, Pinnschmidt HO, et al. Baseline Characteristics and Prescription Patterns of Standard Drugs in Patients with Angiographically Determined Coronary Artery Disease and Renal Failure (CAD-REF Registry). *PloS One*. 2016;11(2):e0148057.
185. Sawano M, Kohsaka S, Abe T, Inohara T, Maekawa Y, Ueda I, et al. Patterns of statin non-prescription in patients with established coronary artery disease: A report from a contemporary multicenter Japanese PCI registry. *PloS One*. 2017;12(8):e0182687.
186. Khedri M, Szummer K, Carrero J-J, Jernberg T, Evans M, Jacobson SH, et al. Systematic underutilisation of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndrome and reduced renal function. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(7):724–34.
187. Ali RC, Melloni C, Ou F-S, Schmader K, Ohman EM, Roe MT, et al. Age and persistent use of cardiovascular medication after acute coronary syndrome: results from medication applied and sustained over time. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Nov;57(11):1990–6.
188. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, Asplund K, Norrving B, Appelros P, et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1338–42.
189. Biteker M, Başaran Ö, Doğan V, Altun İ, Özpamuk Karadeniz F, Tekkesin Aİ, et al. Real-World Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Individuals Aged 80 and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Aug;65(8):1684–90.

190. Pilotto A, Gallina P, Panza F, Copetti M, Cella A, Cruz-Jentoft A, et al. Relation of Statin Use and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2016 Dec 1;118(11):1624–30.
191. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963 Sep 21;185(12):914–9.
192. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
193. Béjot Y, Zeller M, Lorgis L, Troisgros O, Aboa-Eboulé C, Osseby G-V, et al. Secondary prevention in patients with vascular disease. A population based study on the underuse of recommended medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Mar;84(3):348–53.
194. Brown TM, Voeks JH, Bittner V, Brenner DA, Cushman M, Goff DC, et al. Achievement of optimal medical therapy goals for U.S. adults with coronary artery disease: results from the REGARDS Study (REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 29;63(16):1626–33.
195. Chang TI, Desai M, Solomon DH, Winkelmayr WC. Kidney function and long-term medication adherence after myocardial infarction in the elderly. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 Apr;6(4):864–9.
196. Curl K, LeBude B, Ruggiero N, Fischman D, Rose A, Patel S, et al. Frequency of Use of Statins and Aspirin in Patients With Previous Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*. 2016 01;118(1):40–3.
197. Gandhi S, Dorian P, Greenlaw N, Tardif J-C, Steg PG, Huynh T, et al. Characteristics and evidence-based management of stable coronary artery disease patients in Canada compared with the rest of the world: insights from the CLARIFY registry. *Can J Cardiol*. 2014 Jan;30(1):132–7.
198. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Atrial fibrillation, stroke, and anticoagulation in Medicare beneficiaries: trends by age, sex, and race, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun 3;3(3):e000756.
199. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017 Dec;194:132–40.
200. Mazzone A, Bo M, Lucenti A, Galimberti S, Bellelli G, Annoni G. The role of comprehensive geriatric assessment and functional status in evaluating the patterns of antithrombotic use among older people with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Aug;65:248–54.

201. Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK, et al. Age disparities in stroke quality of care and delivery of health services. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3328–35.
202. Chang TI, Zheng Y, Montez-Rath ME, Winkelmayr WC. Antihypertensive Medication Use in Older Patients Transitioning from Chronic Kidney Disease to End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016 08;11(8):1401–12.
203. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet Lond Engl*. 2005 Feb 29;365(9457):417–30.
204. Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, et al. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2015 Aug 1;192:49–55.
205. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016 Apr;149(4):951–9.
206. Keskar V, McArthur E, Wald R, Harel Z, Zimmerman D, Molnar AO, et al. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int*. 2017;91(4):928–36.
207. Wehling M, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017;34(7):499–507.
208. Averlant L, Ficheur G, Ferret L, Boulé S, Puisieux F, Luyckx M, et al. Underuse of Oral Anticoagulants and Inappropriate Prescription of Antiplatelet Therapy in Older Inpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging*. 2017;34(9):701–10.
209. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1182–90.
210. Glader E-L, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):397–401.
211. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):73–87.

212. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851–60.
213. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):131–40.
214. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993 Nov 11;329(20):1456–62.
215. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, et al. Effect of the Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med*. 1996 Apr 11;334(15):939–45.
216. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet Lond Engl*. 1999 Jul 31;354(9176):359–64.
217. Esnault VLM, Brown EA, Apetrei E, Bagon J, Calvo C, DeChatel R, et al. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2008 Mar;30(3):482–98.
218. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):936–46.
219. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2421–31.
220. Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018 Jan 1;33(1):12–22.
221. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2015 May 23;385(9982):2047–56.

222. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 14;37(27):2129–200.
223. Lin C-C, Wu Y-T, Yang W-C, Tsai M-J, Liu J-S, Yang C-Y, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with lower mortality than ACE inhibitors in predialytic stage 5 chronic kidney disease: A nationwide study of therapy with renin-angiotensin system blockade. *PloS One*. 2017;12(12):e0189126.
224. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Jan;22(1):1–9.
225. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
226. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Mar;16 Suppl 1:S58-63.
227. Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145–53.
228. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
229. O’Hare AM, Kaufman JS, Covinsky KE, Landefeld CS, McFarland LV, Larson EB. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):717–24.
230. O’Hare AM, Hotchkiss JR, Tamura MK, Larson EB, Hemmelgarn BR, Batten A, et al. Interpreting treatment effects from clinical trials in the context of real-world risk information: the example of end-stage renal disease prevention in older adults. *JAMA Intern Med*. 2014 Mar;174(3):391–7.
231. Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Jul;5(7):1330–9.

232. Arora P, Golzy M, Patel N, Quigg R, Carter RL, Lohr JW. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers in Elderly Adults with Chronic Kidney Disease without Diabetes Mellitus or Proteinuria. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Dec;63(12):2478–84.
233. Winkelmayr WC, Zhang Z, Shahinfar S, Cooper ME, Avorn J, Brenner BM. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2210–7.
234. Synthèse de la commission de la transparence de la HAS, Rasilez/Aliskiren, 2016 [Internet].
235. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 05;4:CD007066.
236. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
237. Questionnaire d'évaluation de l'observance - www.ameli.fr [Internet].
238. Kim DH, Pieper CF, Ahmed A, Colón-Emeric CS. Use and Interpretation of Propensity Scores in Aging Research: A Guide for Clinical Researchers. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(10):2065–73.
239. Fu EL, Groenwold RHH, Zoccali C, Jager KJ, van Diepen M, Dekker FW. Merits and caveats of propensity scores to adjust for confounding. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018 Sep 11;
240. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
241. Oh YJ, Kim SM, Shin BC, Kim HL, Chung JH, Kim AJ, et al. The Impact of Renin-Angiotensin System Blockade on Renal Outcomes and Mortality in Pre-Dialysis Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *PloS One*. 2017;12(1):e0170874.
242. Ruiz-Hurtado G, Sarafidis P, Fernández-Alfonso MS, Waeber B, Ruilope LM. Global cardiovascular protection in chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(10):603–8.
243. Evans M, Carrero J-J, Szummer K, Åkerblom A, Edfors R, Spaak J, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Myocardial Infarction Patients With Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1687–97.
244. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin-angiotensin system blockade: a UK general practice-based cohort study. *BMJ Open*. 2017 09;7(1):e012818.

245. Haukoos JS, Lewis RJ. The Propensity Score. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1637–8.

ANNEXES

Annexe 1 - Financement de la cohorte CKD REIN

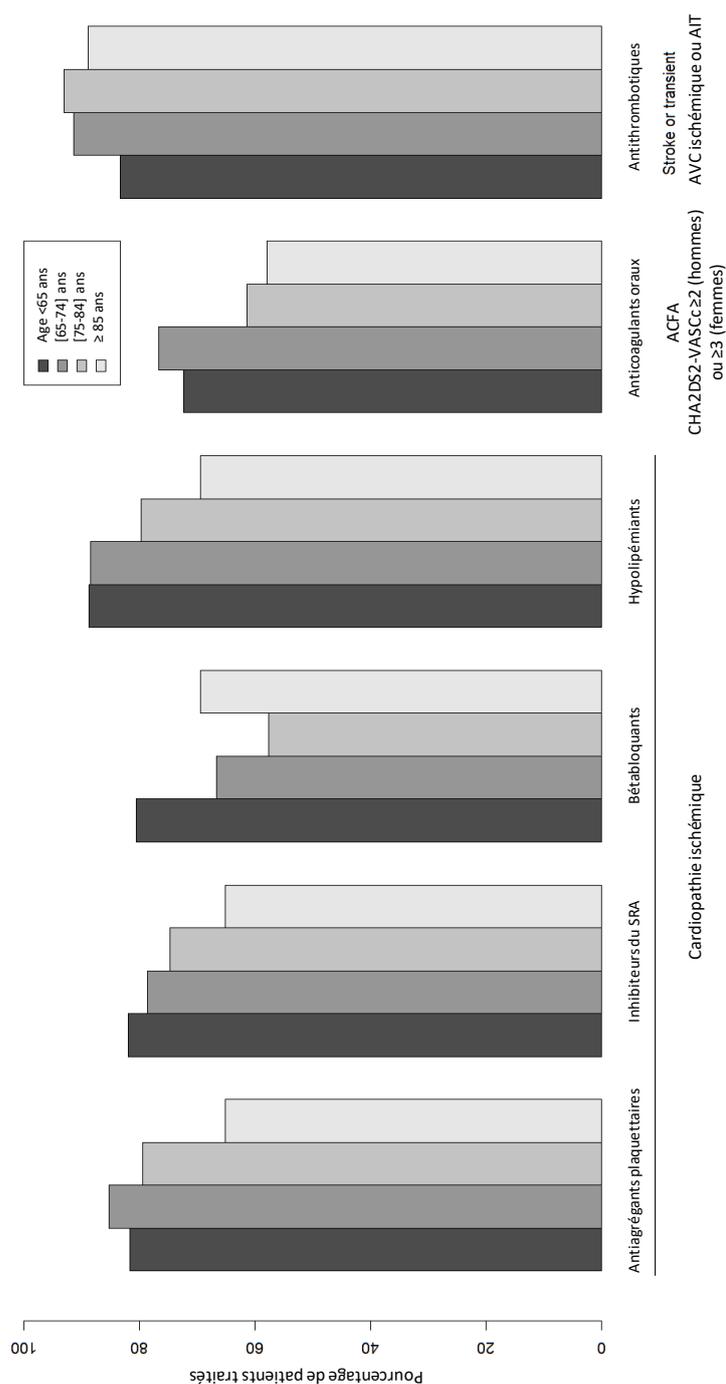
La cohorte CKD REIN est financée par l'Agence Nationale de la Recherche via le programme *Cohortes-Investissements d'Avenir* et par le *Programme Hospitalier de Recherche Clinique*. La cohorte CKD REIN est également financée par un partenariat public-privé avec Amgen, Fresenius Medical Care et GlaxoSmithKline (GSK) depuis 2012, Lilly France depuis 2013, Otsuka Pharmaceutical depuis 2015, Baxter et Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD France) de 2012 à 2017, Sanofi-Genzyme de 2012 à 2015, et Vifor Fresenius depuis 2018.

Annexe 2 - Coordination et investigateurs de la cohorte CKD REIN

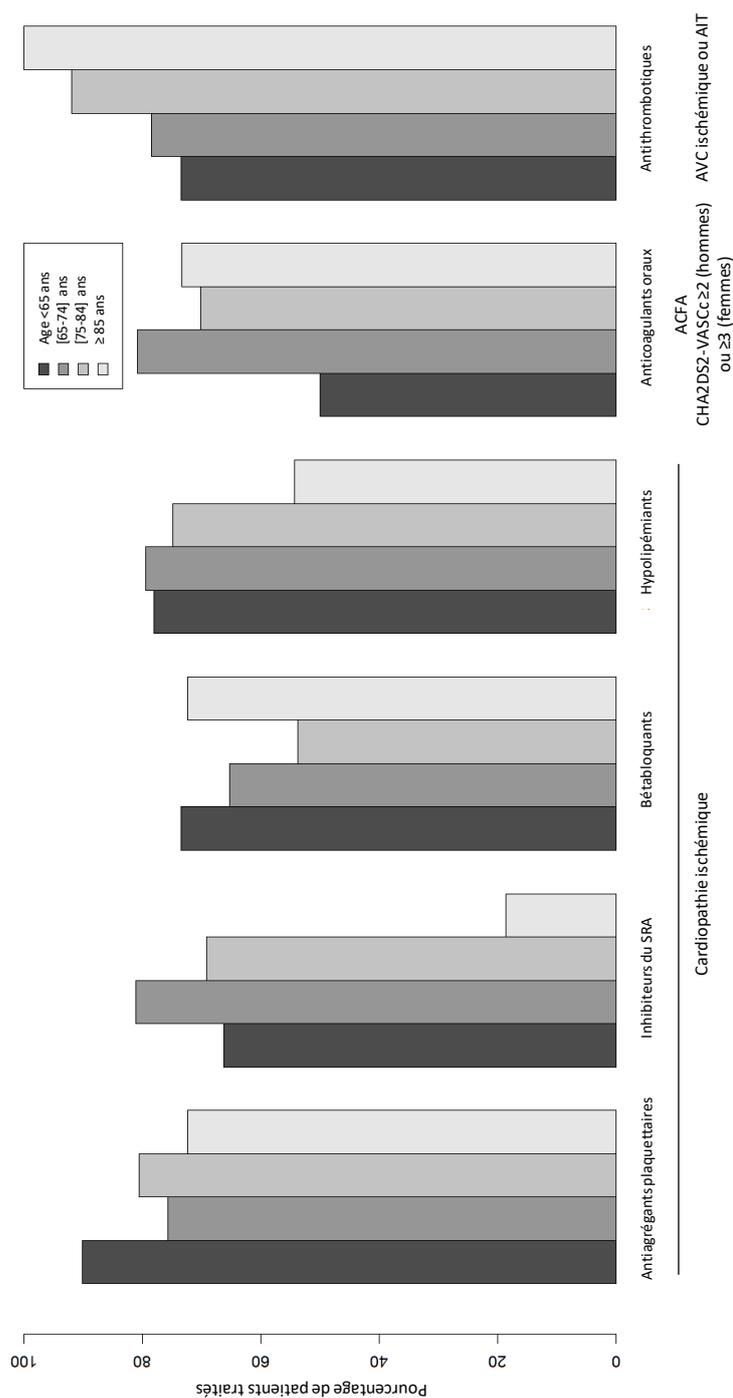
Comité de coordination : Carole Ayav, Vanessa Besson-Dubourg, Serge Briançon, Dorothée Cannet, Christian Combe, Denis Fouque, Luc Frimat, Yves-Edouard Herpe, Christian Jacquelinet, Maurice Laville, Ziad A. Massy, Christophe Pascal, Bruce M. Robinson, Bénédicte Stengel, Céline Lange, Karine Legrand, Sophie Liabeuf, Marie Metzger et Elodie Speyer.

Investigateurs et collaborateurs : Thierry Hannedouche, Bruno Moulin, Sébastien Mailliez, Gaétan Lebrun, Eric Magnant, Gabriel Choukroun, Benjamin Deroure, Adeline Lacraz, Guy Lambrey, Jean Philippe Bourdenx, Marie Essig, Thierry Lobbedez, Raymond Azar, Hacène Sekhri, Mustafa Smati, Mohamed Jamali, Alexandre Klein, Michel Delahousse, Christian Combe, Séverine Martin, Isabelle Landru, Eric Thervet, Ziad A Massy, Philippe Lang, Xavier Belenfant, Pablo Urena, Carlos Vela, Luc Frimat, Dominique Chauveau, Viktor Panescu, Christian Noel, François Glowacki, Maxime Hoffmann, Maryvonne Hourmant, Dominique Besnier, Angelo Testa, François Kuentz, Philippe Zaoui, Charles Chazot, Laurent Juillard, Stéphane Burtey, Adrien Keller, Nassim Kamar, Denis Fouque et Maurice Laville.

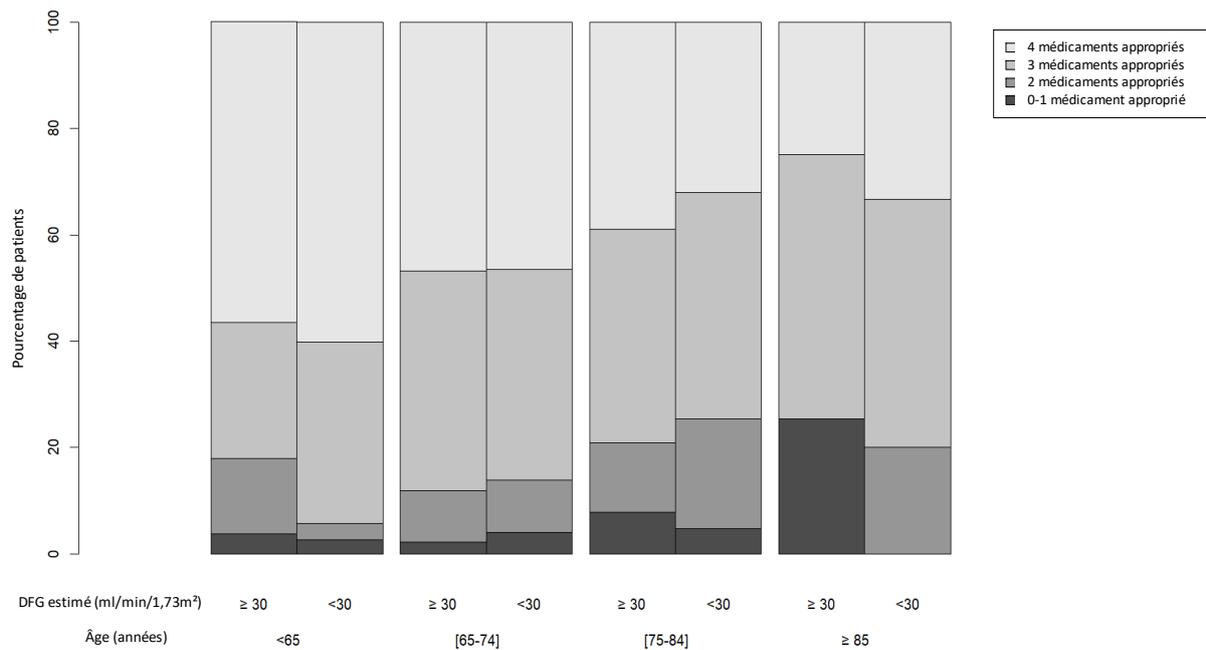
Annexe 3 – Pourcentages d'utilisation des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires selon l'âge chez les patients de sexe masculin atteints de maladie rénale chronique (SRA : système rénine-angiotensine ; les médicaments antithrombotiques incluaient les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire).



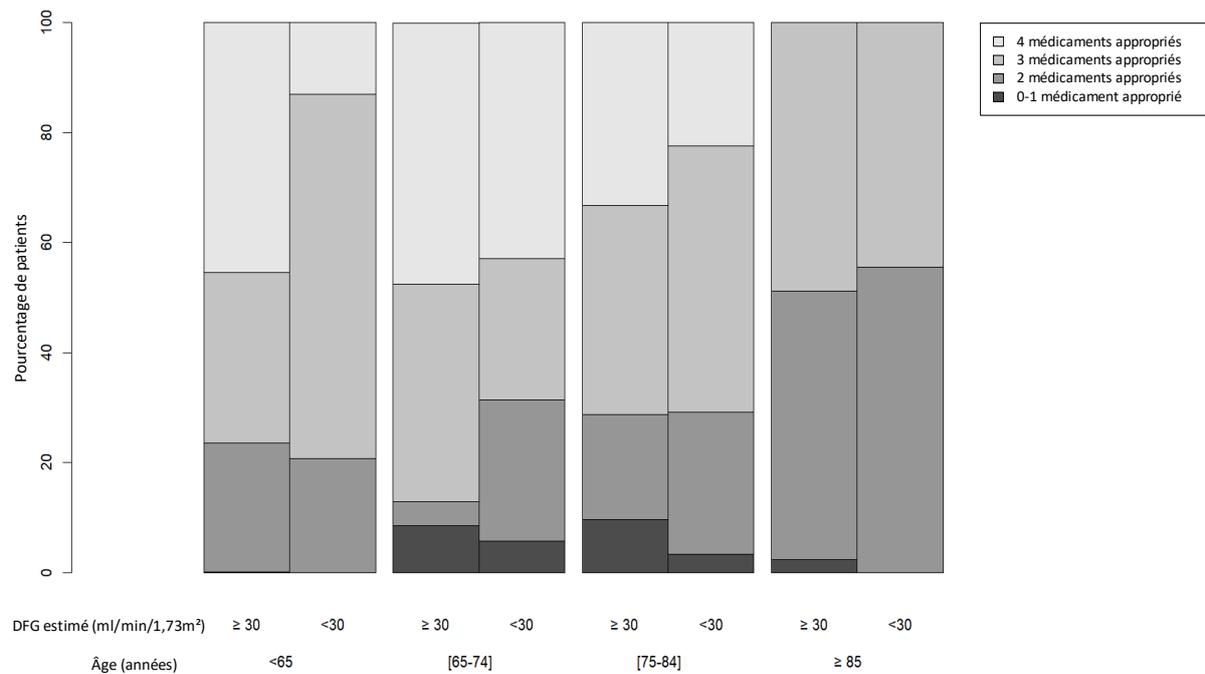
Annexe 4 – Pourcentages d'utilisation des médicaments recommandés dans les maladies cardiovasculaires selon l'âge chez les patients de sexe féminin atteints de maladie rénale chronique (SRA : système rénine-angiotensine ; les médicaments antithrombotiques incluaient les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants oraux ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire).



Annexe 5 – Pourcentages de patients selon le nombre de traitements recommandés dans la cardiopathie ischémique chez les patients de sexe masculin atteints de maladie rénale chronique : comparaison par catégorie d'âge et de débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (les médicaments recommandés incluaient les médicaments antithrombotiques – antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants oraux -, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les bêtabloquants, les hypolipémiants – statines ou ezetimibe).



Annexe 6 – Pourcentages de patients selon le nombre de traitements recommandés dans la cardiopathie ischémique chez les patients de sexe féminin atteints de maladie rénale chronique : comparaison par catégorie d'âge et de débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (les médicaments recommandés incluaient les médicaments antithrombotiques – antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants oraux -, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les bêtabloquants, les hypolipémiants – statines ou ezetimibe).



Annexe 7 - Pourcentages et Odds Ratio (OR) bruts et ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des antiagrégants plaquettaires chez les patients atteints de maladie rénale chronique associée à une cardiopathie ischémique.

Variable	Utilisation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Âge (années)							
< 65 (réf.)	83,7	1			1		
[65-75[83,3	0,97	0,56-1,70	0,92	1,46	0,77-2,76	0,25
[75-85[79,7	0,76	0,44-1,32	0,33	1,45	0,76-2,76	0,26
≥ 85	67,4	0,40	0,17-0,95	0,04	0,76	0,26-2,19	0,61
P de tendance âge				0,05			0,81
DFGe (ml/min/1,73m ²)							
≥ 30 (réf.)	82,5	1			1		
< 30	80,0	0,85	0,58-1,23	0,38	0,73	0,47-1,14	0,16
Albuminurie							
A1 (réf.)	84,5	1					
A2	76,9	0,61	0,35-1,07	0,08			
A3	82,6	0,87	0,51-1,50	0,62			
Sexe féminin (réf.)	80,2	1					
Sexe masculin	81,6	1,09	0,70-1,72	0,70			
Non diabétique (réf.)	81,2	1					
Diabétique	81,3	1,01	0,69-1,47	0,98			
Pas de cirrhose (réf.)	81,3	1					
Cirrhose	79,5	0,96	0,12-7,86	0,97			
Pas d'antécédent de saignement digestif (réf.)	81,8	1					
Antécédent de saignement digestif	71,4	0,55	0,25-1,21	0,14			
Pas de traitement anticoagulant oral (réf.)	90,6	1			1		
Traitement anticoagulant oral	48,6	0,10	0,06-0,15	< 0,001	0,06	0,04-0,10	< 0,001
Marié ou concubinage (réf.)	83,0	1					
Célibataire	77,5	0,71	0,34-1,46	0,35			
Veuf/séparé	77,7	0,71	0,45-1,13	0,15			
Scolarité <12 ans (réf.)	82,4	1					
Scolarité ≥12 ans	80,8	0,90	0,60-1,35	0,60			
Autonomie pour les ADL (réf.)	81,1	1					
≥1 déficience pour les ADL	83,0	1,14	0,61-2,12	0,68			
Autonomie pour les IADL (réf.)	81,4	1					
≥1 déficience pour les IADL	81,2	0,99	0,66-1,49	0,97			
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,11	1,05-1,18	< 0,001	1,23	1,14-1,32	< 0,001
Consultation de Cardiologie dans l'année							
-Non (réf.)	79,0	1					
-Oui	81,5	0,94	0,59-1,50	0,79			

Les odds ratios ont été calculés par régression logistique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation CKD EPI ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living; les variables incluses dans le modèle multivarié incluaient

l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament avec une valeur de $p < 0,1$ en analyse univariée.

Annexe 8 - Pourcentages et Odds Ratio (OR) bruts et ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des médicaments antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants oraux) chez les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire.

Variable	Utilisation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Âge (années)							
< 65 (réf.)	81,4	1			1		
[65-75[88,5	1,76	0,73-4,24	0,21	1,92	0,76-4,86	0,17
[75-85[92,8	2,95	1,13-7,73	0,03	2,83	1,04-7,73	0,04
≥ 85	90,9	2,42	0,30-19,25	0,40	3,09	0,38-25,12	0,29
P de tendance âge				0,04			0,05
DFGe (ml/min/1,73m ²)							
≥ 30 (réf.)	89,8	1			1		
< 30	87,9	0,83	0,40-1,72	0,61	0,52	0,23-1,16	0,11
Albuminurie							
A1 (réf.)	90,7	1					
A2	88,7	0,79	0,25-2,47	0,69			
A3	87,8	0,72	0,25-2,08	0,55			
Sexe féminin (réf.)	84,1	1					
Sexe masculin	90,2	1,75	0,78-3,87	0,17			
Non diabétique (réf.)	86,9	1					
Diabétique	90,9	1,52	0,72-3,19	0,27			
Pas de fibrillation atriale (réf.)	87,7	1					
Fibrillation atriale	92,7	1,78	0,66-4,80	0,25			
Pas de cirrhose (réf.)	88,7	1					
Cirrhose	97,4	2,17	NA	0,99			
Pas d'antécédent de saignement digestif (réf.)	89,0	1					
Antécédent de saignement digestif	87,2	0,85	0,24-2,99	0,80			
Marié ou concubinage (réf.)	89,7	1					
Célibataire	82,9	0,56	0,15-2,07	0,39			
Veuf/séparé	88,0	0,85	0,34-2,16	0,74			
Scolarité <12 ans (réf.)	88,0	1					
Scolarité ≥12 ans	89,2	1,13	0,52-2,46	0,75			
Autonomie pour les ADL (réf.)	89,4	1					
≥1 déficience pour les ADL	84,3	0,64	0,22-1,83	0,40			
Autonomie pour les IADL (réf.)	89,0	1					
≥1 déficience pour les IADL	88,7	0,97	0,45-2,11	0,95			
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,28	1,12-1,46	< 0,001	1,30	1,13-1,50	< 0,001
Consultation de Cardiologie dans l'année							
-Non (réf.)	78,1	1					
-Oui	91,4	1,71	0,39-7,50	0,48			

Les odds ratios ont été calculés par régression logistique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation CKD EPI ; NA : échec du calcul de l'intervalle de

confiance par le logiciel ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living; les variables incluses dans le modèle multivarié incluaient l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament avec une valeur de $p < 0,1$ en analyse univariée.

Annexe 9 - Pourcentages et Odds Ratio (OR) bruts et ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des anticoagulants oraux chez les patients ayant une arythmie complète par fibrillation auriculaire avec un score de CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez les hommes et ≥ 3 chez les femmes.

Variable	Utilisation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Âge (années)							
< 65 (réf.)	67,9	1			1		
[65-75[77,4	1,63	0,66-4,00	0,29	1,73	0,69-4,32	0,24
[75-85[64,0	0,84	0,36-2,00	0,70	0,94	0,39-2,26	0,89
≥ 85	64,7	0,87	0,30-2,51	0,79	1,05	0,35-3,10	0,94
P de tendance âge				0,11			0,22
DFGe (ml/min/1,73m ²)							
≥ 30 (réf.)	71,6	1			1		
< 30	67,1	0,83	0,52-1,33	0,45	0,72	0,44-1,18	0,20
Albuminurie							
A1 (réf.)	71,5	1					
A2	69,9	0,90	0,47-1,75	0,76			
A3	67,2	0,83	0,46-1,52	0,55			
Sexe féminin (réf.)	72,3	1					
Sexe masculin	68,4	0,80	0,47-1,37	0,42			
Non diabétique (réf.)	65,9	1					
Diabétique	72,6	1,37	0,86-2,19	0,19			
Pas d'AVC ischémique ou d'AIT (réf.)	69,0	1					
AVC ischémique ou AIT	71,0	1,06	0,60-1,91	0,83			
Pas de cirrhose (réf.)	69,1	1					
Cirrhose	97,8	6,24	NA	0,98			
Pas d'antécédent de saignement digestif (réf.)	69,4	1					
Antécédent de saignement digestif	69,9	1,02	0,43-2,42	0,96			
Marié ou concubinage (réf.)	67,1	1					
Célibataire	72,0	1,27	0,42-3,79	0,66			
Veuf/séparé	75,6	1,52	0,83-2,78	0,18			
Scolarité <12 ans (réf.)	66,0	1					
Scolarité ≥ 12 ans	70,8	1,22	0,73-2,04	0,44			
Autonomie pour les ADL (réf.)	70,3	1					
≥ 1 déficience pour les ADL	65,0	0,78	0,41-1,51	0,46			
Autonomie pour les IADL (réf.)	70,8	1					
≥ 1 déficience pour les IADL	67,8	0,87	0,53-1,42	0,57			
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,09	1,02-1,17	0,01	1,09	1,02-1,17	0,01
Consultation de Cardiologie dans l'année							
-Non (réf.)	55,0	1					
-Oui	70,5	1,67	0,89-3,14	0,11			

Les odds ratios ont été calculés par régression logistique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation CKD EPI ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; NA : échec du calcul de l'intervalle de confiance par le logiciel ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living ; les

variables incluses dans le modèle multivarié incluait l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament avec une valeur de $p < 0,1$ en analyse univariée.

Annexe 10 - Pourcentages et Odds Ratio (OR) bruts et ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine chez les patients atteints de maladie rénale chronique associée à une cardiopathie ischémique.

Variable	Utilisation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Âge (années)							
< 65 (réf.)	78,3	1					
[65-75[79,1	1,05	0,64-1,73	0,85	1,07	0,63-1,80	0,81
[75-85[73,7	0,78	0,48-1,27	0,31	0,92	0,54-1,56	0,76
≥ 85	50,0	0,28	0,13-0,61	0,001	0,38	0,16-0,89	0,03
P de tendance âge				0,01			0,11
DFGe (ml/min/1,73m ²)							
≥ 30 (réf.)	80,7	1			1		
< 30	70,5	0,57	0,41-0,80	0,001	0,60	0,42-0,88	0,01
Albuminurie							
A1 (réf.)	76,8	1					
A2	74,1	0,86	0,53-1,41	0,56			
A3	76,1	0,96	0,61-1,51	0,86			
Sexe féminin (réf.)	69,4	1			1		
Sexe masculin	77,2	1,49	1,01-2,21	0,05	1,41	0,91-2,19	0,13
Non diabétique (réf.)	71,6	1			1		
Diabétique	78,3	1,43	1,02-2,01	0,04	1,30	0,88-1,92	0,18
Pression artérielle systolique							
≥110 mmHg (réf.)	75,4	1					
<110 mmHg	83,8	1,69	0,49-5,88	0,41			
Pas d'insuffisance cardiaque (réf.)	79,4	1			1		
Insuffisance cardiaque	65,0	0,48	0,34-0,69	< 0,001	0,48	0,32-0,70	< 0,001
Pas d'antécédent d'IRA (réf.)	79,9	1			1		
Antécédent d'IRA	64,2	0,45	0,31-0,65	< 0,001	0,44	0,30-0,66	< 0,001
Marié ou concubinage (réf.)	76,1	1					
Célibataire	81,9	1,42	0,68-2,98	0,35			
Veuf/séparé	72,3	0,82	0,54-1,23	0,33			
Scolarité <12 ans (réf.)	80,1	1			1		
Scolarité ≥12 ans	73,6	0,69	0,47-1,02	0,06	0,75	0,49-1,14	0,18
Autonomie pour les ADL (réf.)	76,8	1			1		
≥1 déficience pour les ADL	66,7	0,60	0,36-1,00	0,05	0,57	0,32-1,02	0,06
Autonomie pour les IADL (réf.)	79,3	1					
≥1 déficience pour les IADL	69,2	0,59	0,41-0,84	0,004	0,68	0,45-1,04	0,08
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,06	1,01-1,11	0,02	1,13	1,06-1,19	<0,001
Consultation de Cardiologie dans l'année							
-Non (réf.)	80,7	1					
-Oui	75,2	0,79	0,52-1,22	0,29			

Les odds ratios ont été calculés par régression logistique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation CKD EPI ; IRA : insuffisance rénale aigue ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living; les variables incluses

dans le modèle multivarié incluait l'âge, le DFG et les variables associées à l'utilisation du médicament avec une valeur de $p < 0,1$ en analyse univariée.

Annexe 11 - Pourcentages et Odds Ratio (OR) bruts et ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation de statines ou d'ezetimibe chez les patients atteints de maladie rénale chronique associée à une cardiopathie ischémique.

Variable	Utilisation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Âge (années)							
< 65 (réf.)	86,2	1			1		
[65-75[86,7	1,10	0,60-2,02	0,89	0,96	0,51-1,82	0,90
[75-85[78,9	0,63	0,35-1,12	0,08	0,59	0,32-1,10	0,10
≥ 85	64,5	0,30	0,13-0,72	0,01	0,39	0,15-1,02	0,05
P de tendance âge				0,001			0,01
DFGe (ml/min/1,73m ²)							
≥ 30 (réf.)	82,9	1			1		
< 30	82,4	0,96	0,66-1,41	0,85	0,91	0,60-1,39	0,67
Albuminurie							
A1 (réf.)	80,8	1					
A2	83,9	1,24	0,72-2,15	0,44			
A3	82,9	1,15	0,70-1,89	0,59			
Sexe féminin (réf.)	75,7	1			1		
Sexe masculin	84,5	1,75	1,14-2,70	0,01	2,25	1,36-3,72	0,002
Non diabétique (réf.)	80,0	1					
Diabétique	84,4	1,34	0,91-1,97	0,13			
Index de masse corporelle (pour l'augmentation d'1 kg/m ²)		1,05	1,01-1,09	0,01	1,02	0,98-1,07	0,33
Albuminémie (pour la baisse d'1 g/l)		0,96	0,92-1,01	0,13			
Marié ou concubinage (réf.)	85,4	1			1		
Célibataire	85,6	1,03	0,44-2,43	0,95	0,87	0,34-2,19	0,76
Veuf/séparé	74,2	0,49	0,32-0,76	0,001	0,58	0,36-0,93	0,02
Scolarité <12 ans (réf.)	79,6	1					
Scolarité ≥12 ans	84,0	1,35	0,91-2,02	0,14			
Autonomie pour les ADL (réf.)	82,6	1					
≥1 déficience pour les ADL	82,7	1,00	0,55-1,83	0,99			
Autonomie pour les IADL (réf.)	83,6	1					
≥1 déficience pour les IADL	81,0	0,83	0,56-1,25	0,38			
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,20	1,13-1,28	< 0,001	1,23	1,15-1,32	< 0,001
Consultation de Cardiologie dans l'année							
-Non (réf.)	79,5	1					
-Oui	82,9	1,29	0,79-2,11	0,30			

Les odds ratios ont été calculés par régression logistique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation CKD EPI ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living; les variables incluses dans le modèle multivarié incluaient l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament avec une valeur de p <0,1 en analyse univariée.

Annexe 12 - Pourcentages et Odds Ratio (OR) bruts et ajustés (intervalle de confiance à 95%) pour l'utilisation des bêtabloquants chez les patients atteints de maladie rénale chronique associée à une cardiopathie ischémique.

Variable	Utilisation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Âge (années)							
< 65 (réf.)	79,2	1			1		
[65-75[66,5	0,52	0,32-0,85	0,01	0,47	0,28-0,78	0,004
[75-85[57,0	0,35	0,21-0,57	< 0,001	0,31	0,19-0,53	< 0,001
≥ 85	70,4	0,63	0,27-1,46	0,28	0,62	0,25-1,54	0,31
P de tendance âge				< 0,001			< 0,001
DFGe (ml/min/1,73m ²)							
≥ 30 (réf.)	64,9	1			1		
< 30	66,3	1,08	0,80-1,46	0,61	1,15	0,83-1,58	0,41
Albuminurie							
A1 (réf.)	65,0	1					
A2	67,1	1,10	0,70-1,71	0,69			
A3	64,4	0,98	0,66-1,45	0,90			
Sexe féminin (réf.)	63,8	1					
Sexe masculin	65,8	1,09	0,75-1,58	0,65			
Non diabétique (réf.)	65,5	1					
Diabétique	65,3	0,99	0,73-1,36	0,97			
Pas d'asthme ou de BPCO (réf.)	67,8	1			1		
Asthme ou BPCO	53,1	0,54	0,36-0,80	0,002	0,44	0,29-0,68	< 0,001
Pression artérielle systolique ≥110 mmHg (réf.)	65,0	1					
Pression artérielle systolique <110 mmHg	79,1	2,04	0,67-6,21	0,21			
Pas de fibrillation atriale (réf.)	64,2	1					
Fibrillation atriale	70,7	1,34	0,90-2,01	0,15			
Pas d'insuffisance cardiaque (réf.)	63,2	1			1		
Insuffisance cardiaque	74,6	1,47	1,03-2,10	0,03	1,47	1,01-2,14	0,04
Marié ou concubinage (réf.)	67,6	1			1		
Célibataire	64,9	0,89	0,47-1,66	0,71	0,62	0,31-1,22	0,16
Veuf/séparé	59,9	0,70	0,48-1,02	0,06	0,66	0,44-0,98	0,04
Scolarité <12 ans (réf.)	64,4	1					
Scolarité ≥12 ans	65,9	1,07	0,77-1,48	0,70			
Autonomie pour les ADL (réf.)	66,4	1					
≥1 déficience pour les ADL	58,1	0,70	0,43-1,13	0,15			
Autonomie pour les IADL (réf.)	67,2	1					
≥1 déficience pour les IADL	62,1	0,80	0,58-1,10	0,16			
Nombre total de médicaments (pour l'augmentation d'un médicament)		1,07	1,03-1,12	0,001	1,09	1,04-1,14	< 0,001
Consultation de Cardiologie dans l'année							
-Non (réf.)	44,2	1					
-Oui	67,0	1,25	0,85-1,84	0,26			

Les odds ratios ont été calculés par régression logistique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire calculé selon l'équation CKD EPI ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique

obstructive ; ADL : activities of daily living ; IADL : instrumental activities of daily living; les variables incluses dans le modèle multivarié incluaient l'âge, le DFGe et les variables associées à l'utilisation du médicament avec une valeur de $p < 0,1$ en analyse univariée.

Titre : Evaluation de la protection cardiovasculaire et rénale chez les sujets âgés atteints de maladie rénale chronique.

Mots clés : Maladie rénale chronique, vieillissement, maladie cardiovasculaire, maladie athéromateuse, sous-utilisation médicamenteuse, inhibiteur du système rénine-angiotensine

Résumé : La maladie rénale chronique (MRC) touche 11% des adultes mais 30% des plus de 70 ans. La cohorte CKD REIN a inclus 3033 sujets atteints de MRC stades 3-4 en France (âge moyen 67 ans, 65% d'hommes) et a permis d'évaluer l'impact de l'âge sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV) associées à la MRC et la néphroprotection. La prévalence totale des MCV était de 48%, avec des prévalences similaires pour les MCV athéromateuse et non-athéromateuse dans chaque groupe d'âge, excepté chez les ≥ 85 ans chez qui la MCV non-athéromateuse prédominait. Chez les patients < 65 ans, 29% avaient au moins une MCV contre 75% des ≥ 85 ans. Un âge élevé était associé à une sous-utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (iSRA) [odds ratio ajusté (ORa) (IC95%)=0,39 (0,16-0,89) pour les patients ≥ 85 ans, comparés aux < 65 ans], des

bétabloquants [ORa=0,31 (0,19-0,53) pour les patients [75-84] ans] et des hypolipémiants [p de tendance=0,01] dans la cardiopathie ischémique, mais pas des médicaments antithrombotiques recommandés dans plusieurs MCV. Enfin, l'utilisation des iSRA était associée à une diminution du risque combiné de décès et de défaillance rénale [Hazard ratio (HR)=0,79 (0,64-0,98) avec score de propension, p d'interaction avec l'âge=0,56], mais pas au risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie [HR=0,73 (0,51-1,06), p d'interaction=0,14]. En conclusion, cette thèse a mis en évidence le poids des MCV chez les sujets âgés atteints de MRC et le hiatus entre les recommandations et la pratique dans leur traitement chez ces patients. Elle apporte également des éléments en faveur de l'utilisation des iSRA chez les sujets âgés atteints de MRC.

Title : Evaluation of cardiovascular and renal protection in the elderly with chronic kidney disease.

Keywords : chronic kidney disease, ageing, cardiovascular disease, atheromatous disease, medication underuse, renin angiotensin system inhibitors

Abstract : Chronic kidney disease (CKD) prevalence is about 11% but rises up to 30% in people aged ≥ 70 years. We used data from the CKD REIN cohort study to assess the impact of age on the management of CKD-related cardiovascular disease (CVD) and renal protection. This study included 3033 patients with CKD stage 3-4 recruited in 40 French nephrology departments (mean age 67 years, 65% men). The overall prevalence of CVD was 48%, with similar prevalence ratio of atheromatous vs non-atheromatous CVD across age groups, except in patients aged ≥ 85 years where non-atheromatous CVD predominated. In patients aged < 65 years, 29% had at least one CVD as compared to 75% in those ≥ 85 years. Older age was associated with underuse of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors [adjusted odds ratio (aOR) (95%

confidence interval) =0.39 (0.16-0.89) for patients aged ≥ 85 years, compared to those < 65 years], beta-blockers [aOR=0.31 (0.19 - 0.53) for age 75 - 84 years] and lipid-lowering therapy [p for trend=0.01] in coronary artery disease, but not of antithrombotic drugs as recommended in several CVD. Finally, use of RAS inhibitors was associated with a decrease in the combined risk of death or end-stage CKD [Hazard ratio (HR)=0.79 (0.64-0.98) with propensity score analysis, p for interaction with age =0.56] but not with the risk of hospitalization for acute kidney injury and hyperkalemia [HR=0.73 (0.51-1.06), p for interaction =0.14]. In conclusion, this thesis pointed out the burden of CVD affecting older CKD patients and the gap between guidelines and practices in the management of CVD in these patients. We also provide evidence for the use of RAS inhibitors in older CKD patients.

