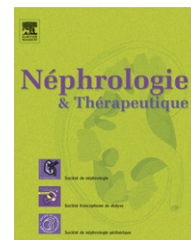




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Gain de vie potentiel pour les patients hémodialysés français attribuable aux modifications des pratiques et la mise en conformité avec les cibles recommandées : une estimation permise par l'étude DOPPS

DOPPS estimate of patient life years attributable to modifiable hemodialysis practices in France

Bernard Canaud^{a,*}, Christian Combe^b, Jennifer L. Bragg-Gresham^c, Margaret A. Eichleay^c, Ronald L. Pisoni^c, Friedrich K. Port^c

^a Néphrologie, dialyse et soins intensifs, hôpital Lapeyronie, CHRU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-G.-Giraud, 34295 Montpellier cedex 05, France

^b INSERM 889, néphrologie, CHU de Bordeaux, université de Bordeaux, France

^c ArborResearch, Ann Arbor, MI, États-Unis

Reçu le 30 juillet 2007 ; accepté le 31 janvier 2008

MOTS CLÉS

Insuffisance rénale
chronique ultime ;
Hémodialyse ;
Mortalité ;
Facteurs de risques
vitaux ;
Recommandations

Résumé Dans cette étude, nous avons utilisé une analyse transversale d'un échantillon de patients hémodialysés français (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [DOPPS] 2, 2002–2004) pour quantifier le pourcentage de patients dont les résultats étaient hors des cibles recommandées pour six domaines de pratiques médicales concernant l'efficacité de la dialyse (dose de dialyse, anémie, phosphatémie, calcémie, albuminémie, proportion de patients porteurs de cathéters). Des modèles d'analyse multivariés de type Cox avec ajustement sur les caractéristiques des patients ont été appliqués pour estimer le risque relatif de décès chez ces patients. En nous basant sur les risques relatifs de mortalité et la proportion de patients hors des cibles recommandées et la population totale française, nous avons estimé le gain potentiel de vie en années-patient qui pouvait être obtenu si chaque patient hémodialysé chronique en centre était ramené dans les cibles recommandées. La proportion de patients se trouvant hors d'une ou plusieurs des cibles recommandées varie entre 15 % (dose de dialyse) et 75 % (albumine). La proportion de patients en conformité avec l'ensemble des six cibles ne

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b-canaud@chu-montpellier.fr (B. Canaud).

représente que 1,2 % des patients. Le risque relatif de décès (RR) associé à la non-conformité des cibles varie de 1,12 à 1,46. En fonction de ces deux paramètres, la survie en années—patient a pu être estimée. La prévision de gain potentiel de vie pour les patients hémodialysés français s'ils étaient ramenés dans les cibles souhaitées a été estimée à 10 600 années—patient. En conclusion, cette étude suggère qu'il existe encore une large place pour améliorer la pratique des soins apportée aux hémodialysés. L'observance de deux paramètres majeurs, correction de l'albuminémie et restriction de l'utilisation des cathéters serait déjà en mesure d'épargner un nombre d'années—patient très significatif. La mise en place et la stricte observance des guides de recommandations nationaux et internationaux devraient être une base de réflexion nécessaire pour apporter une amélioration continue à la qualité des soins en dialyse.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

End stage renal disease;
Hemodialysis;
Mortality;
Risk factors;
Guidelines

Summary In this study, we used a prevalent cross-sectional sample of French hemodialysis patients from Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) 2 (2002–2004) to determine the percentage of patients whose values failed to meet targets in six different areas of hemodialysis practice (dialysis dose, anemia, serum phosphorus (PO_4), serum calcium (Ca), serum albumin and catheter use for vascular access). Cox survival models, with adjustments for patient characteristics, were used for these analyses to estimate mortality hazard ratios (HR). Based on the mortality HR, the fraction of patients outside each target and the total HD population in France, we estimated the number of patient life years that could potentially be gained if every chronic, in-center hemodialysis patient in France who is currently outside of the specified target was able to achieve it. The proportion of patients failing to meet one of the six practice targets in France varied from 15% (dialysis dose) to 75% (albumin) while the percentage of patients complying with all six targets was restricted to 1.2%. The relative risk of mortality (RR) associated with being outside these targets varied from 1.12 to 1.46. Based on these two measures the life-years survival was estimated. The projected number of patients and life years potentially gained from adherence to the six targets was estimated close to 10,600 years—patient. In conclusion, this study suggests large opportunities to improve hemodialysis patient care in France still exist. Compliance with two major practice targets, such as albumin and restriction of catheter use will save highly significant life years of hemodialysis patient. Implementing and strict adherence to national and international guidelines should serve as a basic inspiration for continual improvement of hemodialysis patient care.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

La morbidimortalité des patients dialysés demeure élevée et ne s'améliore curieusement pas avec le temps en dépit des nombreux progrès techniques apportés au traitement de suppléance extrarénal. La mortalité annuelle des patients hémodialysés varie d'un pays et d'un continent à l'autre comme l'a montré l'étude DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) [1]. Elle varie entre 9 % pour les pays à faible mortalité (Japon) et 22 % pour les pays à forte mortalité (États-Unis, Canada) avec une valeur médiane de 15 % en Europe. Au sein même de la communauté européenne, la mortalité est inhomogène variant entre 13 % pour la France et 22 % pour le Royaume-Uni. La morbidité apparaît en revanche plus homogène d'un pays à l'autre, la fréquence et les causes d'hospitalisation étant relativement superposables. À l'opposé, la durée des séjours varie énormément d'un pays à l'autre, traduisant des pratiques médicales et une prise en charge sociale différentes.

La mortalité des patients hémodialysés dépend de plusieurs éléments, d'une part, le patient lui-même (âge, sexe,

ethnie, habitudes de vie, antécédents médicaux, comorbidité) et, d'autre part, les pratiques médicales (schéma thérapeutique, suivi médical, qualité des soins, prise en charge sociale...). En d'autres termes, la mortalité est liée à deux groupes de facteurs, ceux qui ne sont pas modifiables (caractéristiques du patient, hygiène de vie, passé pathologique) et ceux qui sont modifiables, car directement affectés par les pratiques médicales (type d'accès vasculaire, schéma thérapeutique, durée et fréquence des dialyses, prise en charge médicosociale, niveau de correction et obtention des cibles thérapeutiques).

En France, la pratique de l'hémodialyse est encadrée par des textes réglementaires (décrets IRC 2002) fixant précisément les conditions techniques, les modalités de fonctionnement des unités de dialyse et le niveau d'encadrement des soignants. L'autorisation des centres et unités de dialyse, établie par l'agence régionale de santé, est assujettie à un projet médical de territoire de santé ajustant contractuellement l'offre de soins aux besoins. La certification des établissements de santé par la haute autorité de santé garantit les conditions techniques de dialyse. L'accréditation des médecins finalise ce dispositif de sécurisation des soins. La

qualité proprement dite des soins répond à des guides de bonnes pratiques et à des référentiels établis ou validés par la haute autorité de santé (Anaes, Afssaps) et provenant de sociétés savantes françaises (Société de néphrologie, Société francophone de dialyse), européennes (European best practice guidelines) ou internationales (K/DOQI, KDIGO...) [2,3]. Le recours à l'un ou à l'autre de ces guides dépend naturellement de l'existence ou non d'un référentiel spécifiquement français. L'impact des recommandations sur les pratiques médicales est toujours difficile à évaluer dans la mesure où la collecte et l'analyse des informations ne sont pas obligatoirement rapportées en France. Le registre national REIN mis en place, voilà près de cinq ans, permettra de faire une analyse plus précise de l'impact des recommandations sur l'évolution des pratiques médicales et permettra de juger sur des indicateurs objectifs. À l'heure actuelle, on peut néanmoins considérer que les guides de recommandations ont déjà apporté une prise de conscience collective de la nécessité de mesurer l'efficacité des séances de dialyse (Kt/V mesuré chez près de 80 % des patients), de corriger l'anémie (agents stimulants l'érythropoïèse [ASE] chez plus de 90 % des patients), d'utiliser des dialyseurs synthétiques haute perméabilité (chez plus de 70 % des patients) et de recourir à l'utilisation d'un dialysat ultrapur (chez plus de 50 % des patients). Ces éléments sont tout à fait rassurants et confirment, si besoin était, le fait que les recommandations sont appliquées, mais que leur mise en pratique nécessite du temps. L'étude internationale observationnelle DOPPS est à ce titre très intéressante : d'une part, elle permet d'évaluer la conformité des patients et des centres par rapport aux recommandations nationales ou internationales ; d'autre part, elle permet de surveiller les changements des pratiques médicales et de juger de la mise en conformité des patients et des centres : enfin, elle permet de corrélérer des pratiques médicales et des résultats à la morbidité des patients hémodialysés [4]. L'étude DOPPS a ainsi parfaitement bien montré que la présence d'un des éléments suivants, faible dose de dialyse (Kt/V urée) [5], hyperphosphatémie [6], hypercalcémie [2], hypoalbuminémie [7,8], anémie [9] ou utilisation trop fréquente des cathéters [10–12], était associée à une mortalité accrue chez l'hémodialysé. DOPPS a permis de vérifier la validité des recommandations formulées par EBPG et K/DOQI.

Nous avons utilisé un échantillon de patients français hémodialysés prévalents de l'étude DOPPS II (2002–2004) pour évaluer le pourcentage de patients qui étaient hors des cibles dans six domaines de pratique médicale courante. Les modèles de Cox ajustés pour les caractéristiques des patients ont été utilisés pour évaluer le risque relatif de mortalité (HR). Basé sur le risque relatif de mortalité observée dans la fraction de patients hors de la cible dans la population globale des hémodialysés en France, nous avons estimé le gain de vie en nombre d'années-patient qui pourrait être ainsi épargné si chaque patient hémodialysé était ramené dans les cibles recommandées. Outre l'estimation du gain de vie patient apportée par l'obtention de chaque cible séparément, une analyse a été conduite si l'ensemble des cibles était atteint simultanément afin de juger du gain additionnel éventuel. Six domaines d'efficacité ont été évalués dans cette étude : la dose de dialyse, l'anémie, la phosphatémie (PO_4), la calcémie (Ca), l'albuminémie et l'utilisation des cathéters.

Méthodes

Échantillon d'unités de dialyse de DOPPS

L'analyse est basée sur les données de DOPPS, une étude internationale prospective, de cohorte. DOPPS étudie les relations entre les pratiques en HD et leurs conséquences cliniques (résultats) pour les patients [13,14]. Les données sont collectées au sein de plus de 300 unités de dialyse, tirées au sort dans 12 pays. Le suivi est réalisé tous les quatre mois [15,16]. La première phase de cette étude (DOPPS 1) a collecté des données aux États-Unis (1996–2001), au Japon (1999–2001) et en Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni, 1998–2000). La deuxième phase (DOPPS 2, 2002–2004) a poursuivi la collecte des données dans les sept pays susnommés, en y ajoutant l'Australie, la Belgique, le Canada, la Nouvelle Zélande et la Suède. L'analyse présentée dans cet article utilise des données de DOPPS 2 pour évaluer l'observance par rapport aux recommandations de bonne pratique clinique en France ; les données de DOPPS 1 et 2 ont été agrégées en suite pour estimer le risque relatif de mortalité associée au fait de ne pas atteindre les cibles recommandées dans l'ensemble des pays de DOPPS.

L'échantillon d'unités d'HD participant à DOPPS a été tiré au sort afin de constituer un échantillon représentatif des différentes unités de dialyse, incluant également une répartition géographique au sein des pays participants. Chaque unité de dialyse participante devait traiter un minimum de 24 hémodialysés, un critère qui n'a exclu qu'environ 5 % de la population en hémodialyse.

Données des patients utilisées pour l'analyse

Un échantillon aléatoire ($n > 20\,000$) de patients a été sélectionné au sein des unités participantes dans les 12 pays DOPPS. Les données de DOPPS 1 et 2 ont été ensuite agrégées pour deux raisons :

- le risque relatif de décès associé aux pratiques dans les différents pays participants ne devait a priori pas changer au cours du temps ;
- l'estimation du risque relatif de mortalité était plus robuste en raison de la taille plus grande de l'échantillon.

Tous les patients âgés de 18 ans et plus en hémodialyse chronique ont été considérés comme des candidats potentiels à l'inclusion. Un échantillon aléatoire de 20 à 40 patients (en fonction de la taille de l'unité) par unité participante a été retenu et inclus. Pour chaque patient inclus, l'ensemble des données longitudinales ont été récoltées à l'inclusion concernant les caractéristiques démographiques, ainsi que plus de 65 paramètres comportant la comorbidité, les caractéristiques socioéconomiques, l'abord vasculaire, le schéma thérapeutique d'hémodialyse, la dose effective de dialyse et les résultats d'examens de laboratoire, en particulier les paramètres concernant l'anémie et le métabolisme phosphocalcique.

Le pourcentage de patients en dehors de la cible a été calculé sur la base des données des 532 patients français inclus dans DOPPS 2 au début de l'étude. Ce pourcentage a été ajusté afin de tenir compte d'une éventuelle dispropor-

tion entre la taille de l'échantillon de patients inclus dans certaines unités et la taille de ces unités.

L'estimation du nombre total de patients en hémodialyse chronique en 2006 en France a été établie à partir des données du Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de 2005 [17]. Une croissance annuelle de 5,3 % a été appliquée à cette population. Cette croissance a été observée pour la population en hémodialyse chronique en France entre 1995 et 2003.

Cette valeur a été utilisée pour extrapoler et estimer la population des patients hémodialisés en France en 2006. Soulignons néanmoins que cette croissance de population en hémodialyse n'a pas été prise en compte dans les modèles de calcul de gain de vie, ce qui tend à rendre les estimations de gain potentiel de vie plutôt prudentes.

Définition et sélection des cibles

La sélection des cibles des pratiques qui font l'objet de cette étude a été retenue pour les raisons suivantes :

- l'atteinte des cibles peut être améliorée par des changements de pratique médicale ;
- l'atteinte ou non des cibles est associée à un risque de mortalité ;
- pour chacune d'elle, un pourcentage important de la population des patients HD n'atteint pas la cible concernée.

Les cibles retenues pour le succès, c'est-à-dire être dans la fourchette recommandée, ont été : la dose de dialyse (Kt/V supérieure à 1,2 avec modèle monocompartimental), traitement de l'anémie (Hb supérieur à 110 g/l), albuminémie supérieure à 40 g/l, phosphatémie comprise entre 1,1 et 1,8 mmol/l, calcémie corrigée pour l'albuminémie comprise entre 2,1 et 2,4 mmol/l, et pourcentage de patients utilisant un cathéter dans l'unité inférieure à 10 %. L'ensemble de ces cibles, sauf la phosphatémie, correspond à celles recommandées par les K/DOQI [13].

Standardisation de l'albuminémie

La standardisation s'est déroulée en trois étapes. Première étape, une valeur standard de référence pour la population de l'albuminémie (moyenne 42,5 g/l, extrêmes 35–50) a été établie. Deuxième étape, les valeurs d'albuminémie de chaque unité ont été ajustées et échelonnées en fonction des extrêmes des valeurs normales de l'albuminémie fournies par le laboratoire de chaque unité [18]. Troisième étape, les valeurs extrêmes de la normale de l'unité ont été confrontées à celles des valeurs extrêmes « standard » selon l'équation suivante : valeur de l'albuminémie standardisée d'un patient = (moyenne du standard de référence de la population + albuminémie du patient – moyenne de l'albuminémie de la population) × (extrêmes des valeurs normales de la population/extrêmes des valeurs normales de l'unité). Dans cette équation, les extrêmes des valeurs normales pour la population sont comprises entre 35 et 50 g/l, la moyenne des valeurs normales pour la population = $35 + 52 = 42,5$ g/l et la moyenne des valeurs normales pour la population de cette unité = la valeur limite inférieure + la valeur limite supé-

rieure des valeurs normales de l'unité/2. Les valeurs standardisées de l'albuminémie des patients ont été utilisées dans certaines des analyses statistiques pour étudier la sensibilité des résultats à cet aspect de standardisation des résultats de laboratoire.

Analyses statistiques

Des modèles de régression de Cox (risques proportionnels) ont été utilisés pour calculer le risque relatif de mortalité des patients n'atteignant pas chacune des cibles décrites ci-dessus et ce, grâce aux données de DOPPS 1 et 2 combinées. Ces modèles étaient stratifiés par pays et par phase de l'étude. Les données obtenues à l'inclusion des patients dans DOPPS ont chacune fait l'objet d'un modèle de Cox distinct pour chacune des six pratiques suivantes :

- Kt/V inférieure à 1,2 ou supérieure à 1,2 ;
- phosphatémie supérieure à 1,8 mmol/l ou comprise entre 1,1 à 1,8 mmol/l (après ajustement pour les valeurs de phosphatémie inférieure à 1,1 mmol/l) ;
- calcémie supérieure 2,4 mmol/l ou comprise entre 2,1 à 2,4 mmol/l (après ajustement pour les calcémies inférieure à 2,1 mmol/l) ;
- albuminémie inférieure à 40 g/l ou supérieure à 40 g/l ;
- Hb inférieur 11 g/dl ou supérieur à 11 g/dl ;
- taux d'utilisation de cathéter au sein de l'unité supérieur à 10 % ou inférieur 10 %.

Dans tous ces modèles, les valeurs de calcémie ont été ajustées pour l'albuminémie. En ce qui concerne la phosphatémie et la calcémie, le risque relatif de mortalité calculé par le modèle concerne les patients dont la valeur dépasse la cible par rapport à ceux dont le résultat est compris dans la cible, après ajustement pour les patients dont la valeur est inférieure à la cible.

Enfin, un modèle de Cox supplémentaire a été réalisé qui ajuste simultanément pour les six pratiques concernées et tient compte des corrélations potentielles entre certaines pratiques. Tous ces modèles ont été ajustés pour l'âge, le sexe, la race, l'ancienneté en dialyse, le pays et 14 comorbidités principales : maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, autres cardiopathies, maladies vasculaires périphériques, hypertension, maladie cérébrovasculaire, diabète, maladie pulmonaire chronique, antécédents de cancer (actif ou inactif, à l'exclusion des cancers cutanés), hémorragie gastro-intestinale dans les 12 mois avant l'inclusion, maladie neurologique, maladie psychiatrique, séropositivité VIH ou sida, maladie cutanée récidivante (y compris gangrène). Le Kt/V (modèle monocompartimental) a été calculé à l'aide de la formule de Daugirdas [19]. Le suivi s'étendait jusqu'au premier événement parmi ceux qui suivent : transfert du patient dans une autre unité de dialyse, fin de l'étude (DOPPS 1 ou 2) ou dernière date connue de suivi. Tous les modèles utilisèrent un estimateur de type sandwich afin de tenir compte de l'effet de regroupement ou de coassociation au sein des unités. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, États-Unis).

Calcul du nombre d'années-patient liées à chaque pratique

Le nombre d'années-patient potentiellement lié à l'obtention de chacune des cibles des pratiques a été estimé, puis exprimé en gain potentiel de vie (années-patient) [20]. Pour calculer ce gain de vie, la courbe de survie à cinq ans de la population en hémodialyse en France (sur base de la mortalité réelle actuelle) a été comparée à celle de la courbe de survie modélisée à cinq ans pour la même population française en hémodialyse si tous les patients atteignaient l'ensemble des six cibles des recommandations. Chaque calcul de survie présupposait que le taux de décès au sein de la population était constant (tant en ce qui concerne le taux de décès réel que le taux de décès modélisé), une approximation qui est raisonnable.

Cette hypothèse de calcul a été basée sur des analyses antérieures de DOPPS montrant que la mortalité d'une population de patients hémodialysés pouvait être modélisée selon un taux de décès exponentiel constant. Pour tenir compte du fait que les changements de pratique en dialyse ne modifieraient pas grandement la survie après transplantation rénale, le calcul s'est limité aux années-patients en dialyse en estimant le taux de transfert des patients vers d'autres modalités thérapeutiques (comme la transplantation et la dialyse péritonéale) à 2,1 % par an. Ce taux est basé sur des données de DOPPS 2 collectées de 2002 à 2004. L'équation qui calcule le gain potentiel de survie (années-patient liées à une pratique donnée) repose sur un calcul d'aire sous la courbe de survie comme établi comme suit : $AP = [(N_0/L) * FD] + [(N_1/L) * (t - \{FD/L\})]$ ou AP = le gain total en années-patient en hémodialyse sur la période de cinq ans de l'étude ($t = 5$ ans) ; $FD = (1 - e^{-Lt})$ = la fraction des patients toujours en dialyse au temps t ; L = le taux annuel de patients hémodialysés en France qui disparaissent de la population en hémodialyse par décès, par transplantation ou par passage en dialyse péritonéale. Dans ce calcul, il a été

estimé que $L = 0,223$ s'il n'y avait pas de changement dans le pourcentage de patients n'atteignant pas les cibles thérapeutiques et que $L = 0,157$ si les patients qui n'atteignaient pas les six cibles thérapeutiques devaient l'atteindre. En outre, $N_0 = 31\,987$ = le nombre total de patients prévalents en hémodialyse en France au début de la période de cinq ans et $N_1 = 6070$ = le nombre de patients débutant l'hémodialyse chaque année en France (patients incidents).

Résultats

Années de vie gagnée attribuable aux changements des pratiques médicales.

La proportion de patients qui n'atteint pas les six cibles thérapeutiques en France et le risque relatif de décès (RR) qui lui est associé sont présentés dans le **Tableau 1**. Ces deux séries de données sont à la base des estimations de survie.

Le **Tableau 2** rapporte les projections en nombre de patients et en terme de survie années pour les patients hémodialysés dans les cinq années à venir de 2006 à 2010 et estime le gain de vie potentiel en cas d'obtention des cibles, d'une part, pour chacune des cibles et, d'autre part, pour l'ensemble des cibles. En tablant sur une hypothèse basse et réaliste qui consisterait à amener 50 % de la population dans les cibles recommandées le gain de vie par objectif serait de 0,6 % pour la dose de dialyse (Kt/V supérieure à 1,2), de 2,4 % pour le taux d'hémoglobine (inférieur à 11 g/dl), de 1,6 % pour la phosphatémie (1,1–1,8 mM/l), de 2,8 % pour la calcémie (2,1–2,4 mM/l), de 8 % pour l'albuminémie (supérieure à 40 g/l) et de 2 % pour les cathéters (inférieur à 10 % dans l'unité). En prenant une hypothèse haute et très ambitieuse qui consisterait à amener 100 % de la population dans les cibles, le pourcentage de gain de vie serait exactement le double.

La comparaison individuelle des estimations faite par cible montre que les pratiques aboutissant au gain de vie le plus important sont une augmentation de l'albuminémie

Tableau 1 Risque relatif de mortalité ajusté par cible de pratique médicale et pourcentage de patients français hors de la cible recommandée.

Pratique modifiable	RR de mortalité ^{a, b}		% patients hors de la cible ^c
	RR	p	
Dose de dialyse spKt/V < 1,2	1,13	0,0023	15,5
Traitement anémie Hémoglobine < 11 g/dL	1,20	< 0,0001	40,5
Métabolisme minéral PO ₄ > 1,8 mmol/L	1,14	< 0,0001	39,6
Calcium > 2,4 mmol/L	1,12	< 0,0001	61,9
Nutrition Albumine < 40 g/L	1,46	< 0,0001	70,5
Accès vasculaire % utilisation cathéter/unité > 10%	1,20	< 0,0001	33,4

^a La taille de l'échantillon varie pour chaque paramètre : Kt/V (17 326 patients), hémoglobine (26 316), PO₄ (25 700), calcium (22 252), albumine (23 233), utilisation de cathéters (29 064).

^b Risque relatif (RR) de décès des patients de DOPPS 1 (sept pays) et DOPPS 2 (12 pays). Stratification par pays et par phase d'étude. Ajustement pour âge, sexe, race, ancienneté de dialyse et 14 comorbidités. Pour le phosphate et le calcium, le RR est calculé pour les patients hors cible supérieure et comparé à ceux dans la cible (PO₄ 1,1–1,8 mmol/l ; Ca 2,1–2,4 mmol/l).

^c Pour le phosphate et le calcium, le pourcentage de patients hors cible ne fait référence qu'à ceux au-dessus des valeurs cibles.

Tableau 2 Estimation du gain de vie sur les cinq ans à venir (2006–2010) pour les patients hémodialysés français, si une mise en conformité avec les cibles recommandées était obtenue.

Paramètre	Valeur statistique actuelle	1 Kt/V $\geq 1,2$	2 Hémoglobine ≥ 11 g/dL	3 PO ₄ 1,1–1,8 mmol/L	4 Calcium 2, 1–2,4 mmol/L	5 Albumine ≥ 40 g/L	6 Utilisation cathéters dans l'unité $\leq 10\%$	Total ^a (somme 1 à 6)
Mortalité annuelle (par années–patient) ^a	0,171	0,167	0,158	0,162	0,155	0,129	0,160	0,105
Sortie de traitement d'autre cause ^b	0,053	0,053	0,053	0,053	0,053	0,053	0,053	0,053
Perte annuelle totale ^c	0,223	0,220	0,211	0,214	0,208	0,182	0,213	0,157
Années–patients (total) ^d	150 374	151 294	153 909	152 839	154 641	162 415	153 320	170 119
Gain en années–patients avec 100 % des cibles atteintes (% années complète) ^e	—	920 (0,6 %)	3535 (2,4 %)	2465 (1,6 %)	4267 (2,8 %)	12 041 (8,0 %)	2945 (2,0 %)	19 745 ^{c,d} (13,1 %)
Gain en années–patients si 50 % des cibles atteintes (% années complète) ^f	—	459 (0,3 %)	1752 (1,1 %)	1225 (0,8 %)	2110 (1,4 %)	5843 (3,6 %)	1462 (1,0 %)	10 406 ³ (6,9 %)

Chaque modèle est basé sur les 31 987 patients prévalents présents au départ de l'étude (extrapolation réalisée à partir du BEH pour l'année 2003) avec ajout de 6070 par année, pendant les cinq ans, ce qui aboutit à un total de 15 0374 années–patient. Les modèles 1 à 6 sont ajustés pour l'âge, le sexe, l'ancienneté en dialyse, et les 14 comorbidités, mais pas pour les autres cibles recommandées.

^a Le modèle total est ajusté pour les variables listées ci-dessus plus les cibles recommandées dans les colonnes 1 à 6. Notons que seuls 1,2 % des patients dialysés français se trouvaient dans les six cibles recommandées.

^b Les sorties autres comprennent les patients transplantés ou transférés vers d'autres modalités comme la dialyse péritonéale.

^c Le total est inférieur à la somme des colonnes 1 à 6, car il tient compte des données corrélées.

^d Le gain total de vie estimé à 19 745 années–patients représente la différence entre les valeurs 170 119 et 150 374.

^e Ce calcul fait l'hypothèse qu'il existe un lien de causalité dans le RR de décès entre chaque paramètre.

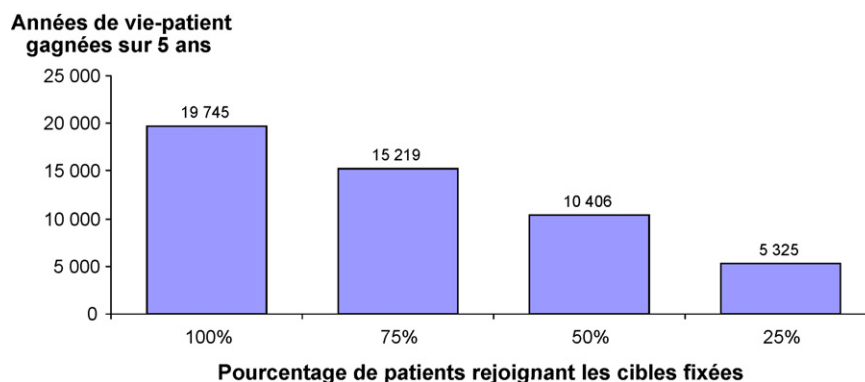


Figure 1 Gain de vie en années—patient estimé en France en fonction du pourcentage de patients atteignant les cibles fixées.

au dessus de 40 g/l, une correction de l'anémie (Hb supérieure à 11 g/dl) et une réduction de l'utilisation des cathéters chez moins de 10 % des patients. En France, si tous les patients dont l'albumine est inférieure à 40 g/l étaient corrigés au niveau optimal souhaité, le gain de vie estimé serait de 12 041 années—patient. Cela représenterait une augmentation annuelle de l'espérance de vie de 8 % de la population dialysée entre 2006 et 2010. Considérant que les taux de référence de l'albuminémie variaient d'un centre à l'autre et d'un laboratoire à l'autre, les valeurs d'albuminémie de chaque unité ont été normalisées par rapport à une valeur de référence commune. L'utilisation des valeurs normalisées d'albuminémie permet d'estimer que le gain de vie est de 10 662 années comparativement aux 12 041 années obtenues avec des valeurs non normalisées.

De façon similaire, si toutes les unités de dialyse réduisaient l'utilisation des cathéters à moins de 10 % des patients, 2945 années—patient pourraient être gagnées conduisant à une amélioration de l'espérance de vie des patients dialysés de 2 % par an.

Une projection du gain de vie années/patient sur les cinq ans à venir a été simulée et rapportée sur la Fig. 1 en fonction du pourcentage de patients atteignant l'ensemble les cibles thérapeutiques fixées. Selon une hypothèse très optimiste et probablement irréaliste, il est intéressant de constater que si l'ensemble des patients dialysés français (100 %) actuellement hors cible se retrouvaient dans les six cibles et en postulant que le RR de décès est totalement lié à ces paramètres, le gain de vie estimé serait de 19 745 années sur les cinq années à venir. Une réduction de mortalité d'une telle ampleur apparaît cependant peu probable dans la mesure où seuls 1,2 % des patients hémodialysés français se trouvaient en conformité avec l'ensemble des six cibles thérapeutiques. De fait, peu de patients hémodialysés sont en conformité avec cinq des six indicateurs (5 %). La grande majorité des patients sont en conformité avec deux à quatre des six indicateurs (80,4 %). Selon une hypothèse plus réaliste qui consisterait à ramener 50 % des patients dans les cibles, on peut estimer alors que 10 406 années pourraient être ainsi épargnées. Il est également important de noter que lorsque le modèle de régression est ajusté simultanément pour l'ensemble des six cibles, le potentiel de gain d'années de vie (19 745) est de 25 % plus bas que celui suggéré par la somme numérique des gains de vie obtenus pour chacun des indicateurs pris individuellement (26 172). La différence observée entre le gain d'années de vie obtenu avec le modèle

combiné qui ajuste simultanément pour les six indicateurs et les modèles individuels, suggère une corrélation entre les pratiques médicales et la mortalité des patients. Les principaux déterminants de l'amplitude du gain potentiel d'années de vie pour chacun de ces indicateurs sont représentés par le pourcentage de patients hors cibles et la valeur du risque relatif de mortalité associé à cette situation.

Une illustration du gain de vie patient en fonction du pourcentage de patient atteignant les cibles fixées a été représentée sur la Fig. 2 pour l'ensemble des patients de la cohorte DOPPS. Il apparaît ainsi clairement que si l'ensemble des patients satisfaisaient l'ensemble des six cibles fixées, cela représenterait une augmentation de 15 % de l'espérance de vie des patients dialysés entre 2008 et 2010.

Discussion

Cette analyse transversale de la population de patients hémodialysés inclus dans DOPPS-France avait un triple objectif : d'une part, quantifier le pourcentage de patients hémodialysés qui se trouvaient en 2002 hors des cibles recommandées pour les six indicateurs majeurs sélectionnés ; d'autre part, analyser les conséquences de cette non-conformité sur la mortalité des patients en les comparant à la population globale de DOPPS ; enfin, estimer

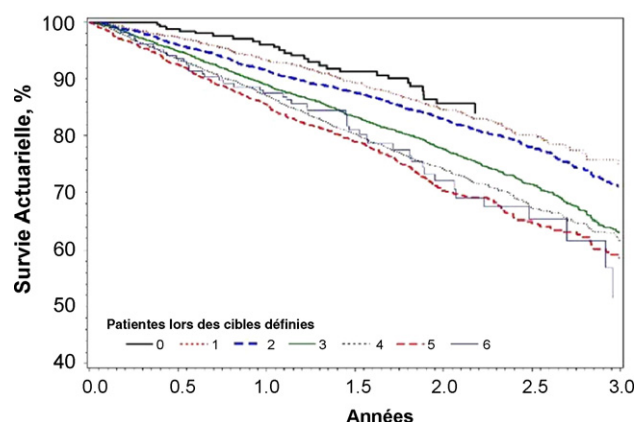


Figure 2 Courbes actuarielles de survie estimées en fonction du nombre de patients n'atteignant pas les cibles fixées. (À noter que l'ensemble des patients de la cohorte DOPPS a été inclus dans cette analyse).

le gain de vie possible pour ces patients si la mise en conformité avec les cibles recommandées était obtenue.

La proportion de patients hémodialysés français se trouvant hors des cibles recommandées pour six critères majeurs d'efficacité de dialyse est importante. Quel que soit le domaine de pratique médicale analysé, la proportion de patients satisfaisant l'une des six cibles analysées se situe entre un tiers et deux tiers. L'obtention d'une albuminémie normale (40 g/l) est ainsi le critère le moins communément atteint (à peu près 30 %) alors qu'à l'opposé, la dose de dialyse minimale (Kt/V supérieure à 1,2) est très communément obtenue (près de 75 % des patients). Seuls 60 % des patients dialysés ont une hémoglobine supérieure à 11 g/dl et ont une phosphatémie inférieure à 1,8 mmol/l. En d'autres termes, deux tiers des patients hémodialysés seulement ont une anémie corrigée et une phosphatémie contrôlée et conforme avec les recommandations de bonnes pratiques. De même, la proportion de cathéters utilisés dans les unités de dialyse est trop importante et ne répond pas aux recommandations actuelles demandant à ce que ce type d'accès vasculaire ne représente pas plus de 10 % des patients. De façon plus alarmante, il ressort de cette analyse, que seuls 1,2 % des patients hémodialysés français sont en conformité pour les six critères majeurs retenus. Ce constat démontre clairement qu'une marge importante de progression est possible en France pour améliorer la qualité de la dialyse et ramener une proportion plus importante de patients dans les cibles recommandées. Dans cette perspective, le respect des recommandations minimales et l'obtention des cibles souhaitées pour un plus grand nombre de patients, réduiraient de façon significative la mortalité des patients hémodialysés. Cette épargne vie chiffrée en années-patient est impressionnante dans la mesure où elle est évaluée à plus de 10 000 années-patient. Ce gain de vie global pour les patients dialysés serait également en mesure de réduire la mortalité annuelle de près de 2 % par an sur une période de cinq ans. De façon intéressante, cette amélioration de survie pourrait être obtenue simplement par une amélioration des pratiques médicales et à moyens constants, traduisant une amélioration de la productivité médicoéconomique.

L'interprétation des données de cette étude est limitée dans la mesure où l'hypothèse initiale postule l'existence d'un lien de causalité (partiel ou total) entre l'atteinte des cibles recommandées et la mortalité des patients. Il s'agit d'un biais inhérent à toute étude observationnelle qui ne peut pas établir de lien de causalité entre des anomalies biologiques et leurs conséquences cliniques, même après ajustement pour de multiples facteurs incluant ceux de comorbidité [16].

De façon intéressante, les études évaluant les résultats, d'une part, sur une base individuelle (patient particulier) et, d'autre part, sur une base collective par unité de dialyse (groupe de patients) retrouvent une corrélation entre les résultats individuels et les résultats globaux de l'unité. Il est ainsi établi que le risque relatif de décès par patient est superposable à celui de la mortalité globale standardisée de l'unité de dialyse concernant notamment les patients anémiques, ceux recevant une faible dose de dialyse (Kt/V) et ceux provenant d'unités concernant une forte prévalence de cathéters de dialyse [21,22] Wolfe et al. [4] ont par ailleurs bien montré que les pratiques de soins représentaient 38 % des variations de la mortalité des hémodialysés

américains après ajustement pour les facteurs de comorbidité.

Les études randomisées sont certes plus intéressantes, car ce sont les seules capables d'établir une véritable relation de causalité, dans la mesure la randomisation des patients prévient les biais de sélection et égalise le poids des différents facteurs impliqués. Les essais randomisés ne sont cependant pas toujours réalisables pour de simples raisons éthiques. En l'état de nos connaissances actuelles, il semblerait difficile de justifier par exemple une étude visant à évaluer les conséquences de l'hyperphosphatémie chronique chez des hémodialysés en randomisant certains patients dans un groupe ne corrigeant pas l'hyperphosphatémie et d'autres contrôlant parfaitement l'hyperphosphatémie.

Afin de renforcer le rôle informatif des études observationnelles telles que DOPPS, il apparaîtrait plus intéressant à l'avenir d'évaluer l'impact de changements de pratiques médicales ou de soins sur les résultats et la survie des patients hémodialysés. De cette façon, il deviendrait possible et très instructif de comparer la morbidité des unités de dialyse qui se sont mis en conformité avec les cibles thérapeutiques recommandées, avec les unités qui demeurent en non-conformité par rapport aux recommandations. Ce genre d'analyse permettrait d'évaluer précisément l'impact de l'adhésion aux recommandations sur la mortalité des patients dialysés.

En utilisant deux paramètres, la dose de dialyse (Kt/V) et l'anémie (Hb ou H), Wolfe et al. [23] ont clairement établi le fait qu'il existait une relation de causalité entre la mortalité des patients et la mise ou non en conformité des unités de dialyse avec les recommandations sur une période de trois ans. Cette approche souligne l'intérêt d'une analyse globale au niveau de l'unité de dialyse et non plus simplement au niveau du patient.

Les unités qui augmentent le plus la dose de dialyse délivrée (Kt/V) et qui corrigent le mieux l'anémie (Hb) sont celles qui réduisent le plus leur mortalité standardisée au cours du temps. À l'opposé, les unités qui n'apportent que peu ou pas d'amélioration dans l'atteinte des deux cibles citées, sont celles dans lesquelles aucune modification notable de mortalité n'est observée.

Un point faible de ce type d'étude est naturellement lié au fait qu'il n'existe pas de preuve formelle établissant une relation directe de causalité entre mortalité et l'un de ces paramètres. L'étude DOPPS tente d'être néanmoins plus précise en apportant un ajustement minutieux pour l'ensemble des paramètres (caractéristiques patients, comorbidité...) afin de les « rendre tous égaux ». Le modèle DOPPS apporte également une estimation plutôt conservatrice en évoquant une causalité probable ou une correction partielle des cibles recommandées.

Le nombre absolu d'années-patient épargnées sur les cinq années à venir peut être certes discuté, car il ne représente qu'une extrapolation de la tendance observée au cours des dix dernières années. C'est la raison pour laquelle ce gain de vie chiffré en années-patient ne peut être considéré que comme une prévision et non comme une certitude.

Cette analyse en terme de survie prévisionnelle peut être raffinée en utilisant des contrôles biologiques plus fréquents et des risques associés plus précis en lieu et place d'une seule analyse transversale conseillée par les guides de bonne

pratique. Il est à noter également que les zones seuils utilisés dans les cibles influencent la prévision de survie. Par exemple, il est recommandé par les K/DOQI de maintenir une albuminémie supérieure à 40 g/l alors que beaucoup de patients sont en dessous. Si l'on utilise une zone seuil pour l'albuminémie de 35 g/l, le risque relatif de décès corrigé sera appliqué à un plus petit nombre de patients entraînant ainsi à une estimation plus réduite du gain de vie pour les patients. Le même type de raisonnement s'applique au pourcentage de patients porteurs de cathéters qui a été fixé à 10 %. Le nombre important d'unités ayant plus de 10 % de cathéters est associé à un risque de décès plus élevé. Les futures études de DOPPS s'orientent vers des analyses ainsi plus détaillées et plus fines.

L'intérêt majeur de cette étude est néanmoins de permettre une comparaison qualitative mesurant l'impact des modifications de pratiques de soins sur le gain de vie potentiel des patients par une mise en conformité plus importante avec les recommandations. L'identification des paramètres les plus déviants ou ceux associés avec les risques relatifs de décès les plus élevés devraient permettre d'attirer l'attention des soignants et d'accroître les chances de survie des patients. Parmi les paramètres étudiés, les deux qui affectent le plus négativement la survie des patients hémodialysés, sont l'albuminémie et l'utilisation de cathéters veineux. S'il apparaît difficile en pratique de corriger l'hypoalbuminémie et d'atteindre la valeur de 40 g/l, il est revanche plus facile de restreindre le recours à l'utilisation des cathéters et d'épargner ainsi une part substantielle de décès aux patients. Il s'agit là d'un exemple type de modifications de pratiques médicales qui peut avoir un impact important sur le gain de vie des patients dialysés. Ce type d'analyse souligne ainsi le rôle vital majeur de l'accès vasculaire, alors que les autres paramètres ne sont que des facteurs de risque associés à une espérance de vie supérieure.

En conclusion, cette étude montre qu'il existe encore une grande marge d'amélioration des pratiques médicales chez les patients hémodialysés en France. Le nombre d'années de vie épargnées par une mise en conformité avec les six cibles recommandées, véritable reflet de modifications de pratiques médicales, a été évalué et comparé dans cette étude pour une population d'hémodialysés français. La mise en conformité avec les taux d'albuminémie recommandés permettraient d'épargner 5843 années de vie patient (jusqu'à 12 041 années). De même, en 2010, 1462 années de vie (jusqu'à 2945) pourraient être épargnées si la mise en conformité pour les accès vasculaires étaient appliquées. Bien que ces prévisions reposent sur de nombreuses hypothèses, elles doivent néanmoins servir de base de réflexion aux soignants et aux prescripteurs pour améliorer de façon continue la qualité des soins apportés aux patients dialysés, ne serait-ce que par l'adoption des guides de bonne pratique et la mise en conformité des unités avec les cibles recommandées et validées par des études internationales, dont DOPPS est un exemple.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tout particulièrement les centres français impliqués dans l'étude DOPPS, tant ils savent

que leur contribution est lourde, mais précieuse pour la réalisation de cette étude.

Références

- [1] Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prütz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5 Suppl. 2):16–21.
- [2] National kidney foundation 2000. K/DOQI clinical practice guidelines. Accessed January 2005 at www.kidney.org
- [3] European best practice guidelines for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:3–111.
- [4] Wolfe RA, Ashby VA, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Practice patterns explain variation in mortality among facilities. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:350A.
- [5] FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB, Held PJ. High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6): 1014–23.
- [6] Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44 (5 Suppl 2):34–8.
- [7] Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62(6):2238–45.
- [8] Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin D, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64:339–49.
- [9] Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anemia and associated morbidity and mortality among haemodialysis patients in five European countries: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):121–32.
- [10] Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1443–51.
- [11] Pisoni RL, Young EW, Combe C, Leavey SF, Greenwood RN, Hecking E, et al. Higher catheter use within facilities is associated with increased mortality and hospitalization: results from the DOPPS. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:299A.
- [12] Combe Ch, Pisoni RL, Port FK, Young EW, Canaud B, Mapes DL, et al. Dialysis outcomes and practice patterns study: données sur l'utilisation des cathéters veineux centraux en hémodialyse chronique. *Néphrologie* 2001;22:379–84.
- [13] Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner M, Wolfe RA. The dialysis outcomes and practice patterns study: design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl. 2): S7–156.
- [14] Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, et al. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000;57(Suppl. 74):S74–81.
- [15] Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 1997. p. 417.
- [16] Port FK. Role of observational studies versus clinical trials in ESRD research. *Kidney Int* 2000;(Suppl. 74):S3–6.
- [17] Macron-Noguès F, Vernay M, Ekong E, Lemaire N, Slanave B, Marty M et al. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT. *Bull Epidemiol hebdomadaire* 2005;37–8.

- [18] Lott JA, O'Donnell NJ, Grannis GF. Interlaboratory survey of enzyme analyses iii. Does college of American pathologists' survey serum mimic clinical specimens? *Am J Clin Pathol* 1981;76(Suppl. 4):554–66.
- [19] Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205–13.
- [20] Port FK, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Satayathum SS, Young EW, Wolfe RA, et al. DOPPS estimates of patient life years attributable to modifiable hemodialysis practices in the United States. *Blood Purif* 2004;22:175–80.
- [21] Wolfe RA. The standardized mortality ratio revisited: improvements, innovations and limitations. *Am J Kidney Dis* 1994;24:290–7.
- [22] Wolfe RA, Shearon TE, Ashby VB, Messana JM. Decreases in catheter use are associated with decreases in mortality for dialysis facilities during 2000-03 [abstract]. *ASN Renal Week 2005*, SA-FC063.
- [23] Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, Ashby VA, Mahadevan S, Port FK. Improvements in dialysis patient mortality are associated with improvements in urea reduction ratio and hematocrit, 1999 to 2002. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):127–35.