

## Aggravation de l'insuffisance rénale chronique et de ses facteurs de risque : Résultats provisoires du programme ProFiL

Sébastien Beaunoyer<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Sébastien Dupuis<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Ariane Dumoulin-Charette<sup>1,2</sup>, B.Pharm., M.Sc., Marie Mouchbahani<sup>3</sup>, B.Pharm., M.Sc., Anne-Marie Daigneault<sup>3</sup>, B.Pharm., M.Sc., Anne Lord<sup>4</sup>, B.Pharm., M.Sc., Robert Bell<sup>5</sup>, B.Pharm., M.Sc., Sara Letendre<sup>6</sup>, B.Pharm., M.Sc., Valérie Clément<sup>6</sup>, B.Pharm., M.Sc., Marianne Guay<sup>2,7</sup>, Pharm.D., Stéphanie Ricard<sup>2,7</sup>, B.Pharm., Ghaya Jouini<sup>8</sup>, M.Sc., Joelle Azar<sup>8</sup>, M.Sc., Patricia Quintana Barcena<sup>9,10</sup>, B.Pharm., M.Sc., Élisabeth Martin<sup>8</sup>, M.Sc., Djamel Berbiche<sup>11</sup>, Ph.D., Lyne Lalonde<sup>12,13,14</sup>, B.Pharm., Ph.D.

<sup>1</sup>Résident, Centre universitaire de santé de McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Candidat à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre universitaire de santé de McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

<sup>7</sup>Résidente, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

<sup>8</sup>Agente de recherche, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>9</sup>Candidate au Ph.D., Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>10</sup>Candidate au Ph.D., Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>11</sup>Statisticien, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>12</sup>Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>13</sup>Chercheuse, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>14</sup>Titulaire, Chaire Sanofi-Aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires, Faculté de pharmacie, Université de Montréal et Centre de santé et de services sociaux de Laval, Montréal (Québec) Canada

Soumis le 3 avril 2013; Accepté après révision le 26 février 2014

### Résumé

**Objectif :** Un essai clinique évalue présentement les retombées d'un Programme de formation et de liaison en néphrologie (ProFiL) sur la qualité de la pharmacothérapie de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. L'objectif de cette analyse provisoire vise à évaluer la pertinence d'augmenter le nombre de patients à l'étude de manière à pouvoir déterminer les retombées du Programme sur l'aggravation de la fonction rénale et de ses facteurs de risque.

**Méthodologie :** Des patients de deux cliniques de pré dialyse (Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval et Hôpital Maisonneuve-Rosemont) et leur pharmacie communautaire ont été répartis aléatoirement dans les groupes ProFiL et Soins habituels et suivis pendant une année. Les variables cliniques ont été documentées au moment de l'inclusion des patients dans l'étude et un an plus tard. La comparaison de l'évolution des deux groupes a eu lieu à l'aide de modèles linéaires multivariés à effet mixte.

**Résultats :** L'évolution du débit de filtration glomérulaire était similaire dans les deux groupes. Une baisse additionnelle de -9,8 mmHg (IC 95 % : -15,8 à -3,7) de la tension artérielle systolique a été observée dans le groupe ProFiL (n = 117) par rapport aux patients Soins habituels (n = 51). Parmi les patients diabétiques (n = 100), une réduction incrémentale de l'hémoglobine glyquée de 0,4 % (IC 95 % : -0,9 à -0,1) a été observée dans le groupe ProFiL alors que parmi les patients dyslipidémiques (n = 96), l'évolution du cholestérol-LDL était similaire dans les deux groupes.

**Conclusion :** Après une année, le Programme ProFiL a un effet positif sur le contrôle de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée mais n'aurait pas d'effets significatifs sur le cholestérol-LDL et l'aggravation de l'insuffisance rénale. Il n'est donc pas nécessaire d'augmenter le nombre de patients recrutés.

**Mots clés :** Clinique de pré dialyse, diabète, dyslipidémie, facteur de risque d'insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique, pharmacie communautaire

## Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit comme une atteinte rénale permanente ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> persistant pendant plus de trois mois<sup>1</sup>. L'aggravation de l'IRC est influencée par de nombreux facteurs tels que le diabète, l'hypertension, la protéinurie ainsi que le tabagisme et augmente le risque de mortalité<sup>2-4</sup>. Une diminution de 30 % de la clairance de la créatinine augmenterait de trois fois le risque d'aggravation jusqu'au stade terminal (stade 5) et de 30 % le taux de mortalité<sup>5</sup>. Environ 20 % des patients souffrant d'IRC verront une aggravation de l'IRC jusqu'au stade terminal tandis que la majorité décèdera des suites d'événements cardiovasculaires avant d'atteindre ce stade<sup>4,6</sup>. Il est donc important de bien contrôler les facteurs de risque liés à l'IRC afin de ralentir et, si possible, d'éviter son aggravation jusqu'au stade terminal ainsi que de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Le diabète est un facteur de risque important de développement et d'aggravation de l'IRC. Trente-quatre pourcent des cas et incidents dus à l'IRC terminale au Canada en 2009 étaient secondaires à une néphropathie diabétique<sup>7</sup>. Un meilleur contrôle de la glycémie de ces patients prévient l'aggravation de la protéinurie<sup>1,8</sup>. On a d'ailleurs démontré que chaque diminution de 1 % de l'hémoglobine glyquée des diabétiques menait à une réduction de 21 % de toutes les complications associées au diabète<sup>8</sup>.

L'hypertension et la protéinurie peuvent également accélérer le déclin du DFG<sup>2</sup>. De manière générale, on peut s'attendre à une baisse annuelle de la clairance de la créatinine d'environ 1 à 2 mL/minute. Cependant, lorsque la tension artérielle n'est pas bien contrôlée, cette baisse serait de l'ordre de 6 à 8 mL/minute<sup>9</sup>. En absence de traitement, on estime qu'une réduction moyenne de 10 à 12 mL/minute se produira chez les patients présentant une macroalbuminurie<sup>10</sup>. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II sont des traitements établis pour la protection rénale<sup>2,11,12</sup>. Le traitement des dyslipidémies aurait également des effets bénéfiques entraînant une réduction du risque de protéinurie ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale et une réduction des événements athérosclérotiques majeurs<sup>10,13,14</sup>. Afin de maximiser les bienfaits de ces traitements, il est essentiel d'optimiser à long terme l'adhésion au traitement. Chang et coll. rapportent que chez les insuffisants rénaux chroniques ayant subi un infarctus du myocarde, l'adhésion au traitement n'était que de 50 à 60 %<sup>15</sup>. Le tabagisme est également un facteur de risque du déclin de la fonction rénale. On devrait recommander à tous les patients fumeurs de cesser l'usage du tabac<sup>16-18</sup>.

Les pharmaciens œuvrant en milieu communautaire ont la possibilité d'assurer un suivi régulier de leurs patients. D'ailleurs, plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques des soins pharmaceutiques ambulatoires sur l'hypertension et le diabète<sup>19,20</sup>. Cependant, le pharmacien communautaire peut avoir de la difficulté à intervenir efficacement auprès des patients souffrant d'IRC en raison de la complexité de leur suivi médical et du manque d'accès aux données cliniques pertinentes (ex. : DFG). À ce jour, les répercussions

du suivi pharmaceutique par le pharmacien communautaire sur l'évolution de l'IRC et de ses facteurs de risque sont méconnues.

ProFiL, un Programme de formation et de liaison en néphrologie, offre aux pharmaciens communautaires une formation en néphrologie et permet d'optimiser le partage d'information entre les cliniques de pré dialyse et les pharmaciens communautaires dans le but de faciliter la prévention, la détection et la gestion des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP). ProFiL est actuellement en cours d'évaluation, dans le cadre d'un essai clinique de grande envergure (6 cliniques de pré dialyse, 211 pharmacies communautaires et 498 pharmaciens), afin d'estimer son influence sur la qualité de la pharmacothérapie des patients atteints d'IRC. Cependant, il serait également approprié d'évaluer ses répercussions sur l'évolution de variables cliniques pertinentes.

L'objectif de cette analyse provisoire, comprenant deux des six cliniques de pré dialyse participantes (Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval [CSL] et Hôpital Maisonneuve-Rosemont [HMR]), est d'évaluer la pertinence d'augmenter le nombre de patients à l'étude afin d'estimer les répercussions du Programme sur l'aggravation de la fonction rénale et de ses facteurs de risque.

## Méthodologie

### Protocole de recherche

Le protocole a été décrit en détail dans un autre article<sup>21</sup>. Il s'agit brièvement d'un essai clinique à répartition aléatoire par grappes, ouvert et contrôlé en parallèle concernant six cliniques de pré dialyse québécoises. L'étude est maintenant terminée dans deux de ces cliniques (CSL et HMR). Cette analyse provisoire porte sur les résultats des patients recrutés dans ces deux cliniques.

Les patients ont été d'abord recrutés dans les cliniques de pré dialyse. Ensuite, les pharmaciens de la pharmacie communautaire habituelle de chacun de ces patients ont été invités à participer à l'étude. Chaque grappe, constituée d'une pharmacie communautaire et de ses patients à l'étude, a été assignée aléatoirement aux groupes ProFiL ou Soins habituel (SH) selon un ratio de 2:1 (ProFiL:SH). Chaque patient a été suivi pendant un an. Les variables cliniques ont été documentées au moment de l'entrée dans l'étude (T0) et après un an (T12). Le suivi pouvait se terminer précocement dans le cas des patients ayant entrepris une dialyse ou subi une greffe rénale, de ceux qui sont décédés ou ont déménagé, ainsi que de patients et de pharmacies qui se sont retirés en cours d'étude.

### Population à l'étude

Les patients admissibles devaient être âgés d'au moins 18 ans, souffrir d'IRC de stade 3 (DFG entre 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou 4 (DFG entre 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et accepter d'être suivis par leur pharmacie communautaire habituelle pendant la durée de l'étude. Les pharmaciens de la pharmacie communautaire habituelle de ces patients ont été invités à participer à l'étude. Tel que décrit dans un autre article, les pharmacies étaient

admissibles si le temps de travail des pharmaciens participants couvrait un certain pourcentage des heures d'ouverture<sup>21</sup>.

## Interventions

### Programme ProFiL

Le Programme est constitué d'un volet formation et d'un volet liaison<sup>21,22</sup>. Tous les pharmaciens assignés au groupe ProFiL ont été invités à participer à chacun de ces volets. Le volet formation comprend une formation WEB interactive assistée par un guide clinique et un forum de discussion<sup>22</sup>. Le volet liaison a été conçu pour faciliter le transfert d'information clinique entre la clinique de pré dialyse et les pharmaciens communautaires. Les pharmaciens ProFiL ont reçu le sommaire clinique de chaque patient à l'étude, comprenant la liste des problèmes de santé, la valeur du DFG et la liste des médicaments répertoriés par la clinique de pré dialyse. De plus, un pharmacien hospitalier ayant une expertise en néphrologie était disponible pour répondre aux questions des pharmaciens communautaires et faire le suivi des opinions pharmaceutiques.

### Soins habituels

Les pharmaciens n'ont pas eu accès au Programme ProFiL et devaient offrir les soins qu'ils offrent habituellement.

### Variables cliniques

Les informations concernant le DFG, la tension artérielle systolique et diastolique, le cholestérol-LDL et l'hémoglobine glyquée ont été documentés à partir des dossiers-patients des cliniques de pré dialyse à T0 et T12. Aucun test de laboratoire n'était demandé spécifiquement pour les fins de l'étude. L'évaluation initiale T0 est basée sur la dernière valeur clinique disponible à T0. L'évaluation finale a pris en compte la valeur clinique obtenue à la date la plus rapprochée de T12. Le laps de temps entre les dates de réalisation du test à T0 et à T12 a fait l'objet d'une évaluation.

Les variables cliniques des patients qui n'ont pas achevé une année de suivi ont été enregistrées au moment de l'arrêt du suivi selon la même approche que celle utilisée à T12. Le DFG était calculé à l'aide de la formule MDRD ou du CKD-EPI<sup>23,24</sup>.

### Analyses statistiques

Le calcul de la différence entre la valeur de chacune des variables cliniques d'intérêt observée à la fin du suivi et au moment de l'entrée de chaque patient dans l'étude (T12- T0) a été effectué pour chaque patient. Il a été suivi du calcul du changement moyen (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]) par groupe, ainsi que de la moyenne des différences constatées (IC 95 %) entre les groupes. Les changements intervenus dans l'hémoglobine glyquée et le cholestérol-LDL ont aussi fait l'objet d'un calcul, mais seulement pour les patients diabétiques et dyslipidémiques. Ces patients ont été identifiés selon l'information tirée des diagnostics rapportés sur leur sommaire clinique. L'ajustement des comparaisons en fonction des variables confondantes a nécessité le développement de modèles de régression linéaire, multivariés et à effets mixtes qui tenaient compte

de la corrélation entre les patients d'une même pharmacie et d'une même clinique de pré dialyse. Les variables statistiquement significatives ( $p < 0,2$ ) des modèles bivariés concernant le groupe à l'étude étaient maintenues dans le modèle final si elles étaient statistiquement significatives ( $p < 0,1$ ). Ces analyses ont été stratifiées en fonction de la gravité de l'IRC (stade 3 : 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; stade 4 : 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Les analyses ont été réalisées par l'attribution de la valeur moyenne du groupe à chaque valeur manquante. Elles ont également été répétées à l'aide des seules valeurs cliniques disponibles.

## Résultats

Tel que rapporté dans un autre article, 168 patients (32 %) et 82 pharmacies (51 %) comprenant 201 pharmaciens ont participé<sup>21</sup>. De ce nombre, 15 patients ProFiL (12,8 %) et 8 patients SH (15,7 %) ne sont pas allés jusqu'au bout de l'étude pour les raisons suivantes : décès (n = 12), dialyse (4), changement de pharmacie (3) et retrait de la pharmacie (4).

Les patients à l'étude étaient âgés (moyenne de 70 ans), surtout de sexe masculin (62,5 %) et avaient un DFG moyen de 28 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Les patients du groupe ProFiL étaient plus nombreux à souffrir d'IRC de stade 4 (68,4 % *vs* 58,8 %) et de diabète de type 2 (60,7 % *vs* 51,0 %). Le pourcentage de patients dyslipidémiques était similaire dans les deux groupes (ProFiL : 57,3 % *vs* SH : 56,9 %).

Pour chacune des variables cliniques, le laps de temps moyen entre la date du test à l'entrée dans l'étude (T0) et celle de la fin du suivi d'une année (T12) variait entre 331 et 451 jours dans le groupe ProFiL et entre 339 et 478 jours dans le groupe SH. Tel que le rapporte le Tableau I, au moment de l'inclusion dans à l'étude, le DFG des patients ProFiL et SH était similaire, soit respectivement de 27,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et de 29,4 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. En cours d'étude, la baisse du DFG était plus importante dans le groupe ProFiL (-2,1 *vs* -0,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Cependant, la différence d'évolution des résultats entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative avec une différence d'évolution après ajustement de -2,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (IC 95 % : -6,0 à 0,4). Ces analyses ont été répétées pour les patients souffrant d'IRC de stade 3 ainsi que pour les patients de stade 4. Dans ces deux cas, des résultats similaires ont été observés. Une baisse incrémentale de la tension artérielle systolique de 9,8 mmHg (IC 95 % : -15,8 à -3,7) a été observée parmi les patients ProFiL. Elle était également significative lorsque seuls les patients souffrant d'IRC de stade 4 étaient considérés (-8,0 mmHg (IC 95 % : -14,6 à -1,4). Aucune différence de la tension artérielle diastolique n'a été détectée entre les deux groupes sauf pour les patients avec une IRC de stade 3 (baisse incrémentale parmi les patients ProFiL : 6,0 [-10,4 à -1,7]). L'évolution du cholestérol-LDL a été similaire auprès des patients des deux groupes, et ce même lorsque l'analyse a été restreinte aux patients dyslipidémiques (n = 96). Parmi les patients diabétiques (n = 100), la différence d'évolution des résultats de l'hémoglobine glyquée entre les deux groupes était modeste mais statistiquement significative (-0,4 % [-0,9;0,1]). Des résultats très similaires ont été obtenus en utilisant uniquement les valeurs cliniques disponibles (données qui ne sont pas rapportées dans le tableau).

**Tableau I.** Évolution des variables cliniques en cours d'étude

	ENTRÉE À L'ÉTUDE		À DOUZE MOIS		ÉVOLUTION EN COURS D'ÉTUDE		ÉVOLUTION ENTRE LES 2 GROUPES	
	ProFIL* Moyenne ± ET	Soins habituels* Moyenne ± ET	ProFIL† Moyenne ± ET	Soins habituels† Moyenne ± ET	ProFIL Moyenne (IC 95 %)	Soins habituels Moyenne (IC 95 %)	Non ajustée Moyenne (IC 95 %)	Ajustée Moyenne (IC 95 %)
<b>Tous les patients</b>								
Nombre de patients	117	51	117	51	-	-	-	-
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	27,1 ± 9,3	29,4 ± 12,1	25,0 ± 12,0	28,9 ± 14,5	-2,1 (-3,5;-0,7)	-0,5 (-2,7;1,6)	-1,6 (-4,1;0,9)	-2,8 (-6,0;0,4) <sup>†</sup>
Tension artérielle (mmHg)								
Systolique	139,1 ± 19,0	136,4 ± 20,6	136,2 ± 18,1	141,2 ± 19,4	-2,9 (-6,3;0,5)	4,7 (-1,6;11,1)	-7,6 (-14,6;-1,1)	-9,8 (-15,8;-3,7) <sup>§</sup>
Diastolique	68,8 ± 12,0	70,4 ± 12,8	69,3 ± 11,2	71,0 ± 10,6	0,5 (-1,5;2,5)	0,6 (-2,9;4,1)	-0,1 (-3,8;3,7)	-2,0 (-6,2;2,2) <sup>  </sup>
Cholestérol-LDL (mmol/L)	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,8	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,8	0,1 (0,0;0,2)	0,1 (-0,1;0,2)	0,0 (-0,2;0,2)	0,0 (-0,2;0,2) <sup>  </sup>
Parmi les dyslipidémiques	1,9 ± 0,6	2,2 ± 0,8	1,9 ± 0,5	2,2 ± 0,9	0,0 (-0,2;0,2)	0,0 (-0,2;0,3)	0,0 (-0,3;0,3)	-0,1 (-0,3;0,2) <sup>¶</sup>
Hémoglobine glyquée (%)	7,0 ± 1,1	6,7 ± 0,9	6,7 ± 1,5	6,7 ± 1,1	-0,3 (-0,5;-0,0)	0,1 (-0,2;0,3)	-0,3 (-0,7;0,0)	-0,2 (-0,6;0,1) <sup>#</sup>
Parmi les diabétiques	7,3 ± 1,2	6,9 ± 1,2	7,1 ± 1,6	7,2 ± 1,3	-0,2 (-0,5;0,1)	0,3 (-0,0;0,6)	-0,5 (-0,9;-0,1)	-0,4 (-0,9;-0,1) <sup>**</sup>
<b>Patients avec insuffisance rénale de stade 3<sup>††</sup></b>								
Nombre de patients	35	19	35	19	-	-	-	-
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	39,0 ± 6,8	41,7 ± 6,6	36,2 ± 12,7	40,6 ± 13,5	-2,8 (-6,6;1,0)	-1,1 (-5,6;3,4)	-1,7 (-7,6;4,2)	-1,9 (-7,3;3,5) <sup>††</sup>
Tension artérielle (mmHg)								
Systolique	131,7 ± 18,1	138,5 ± 21,7	133,0 ± 18,2	141,7 ± 17,3	1,3 (-5,9;8,5)	3,2 (-8,0;14,5)	-2,0 (-14,4;10,5)	-12,3 (-19,6;-5,0) <sup>§</sup>
Diastolique	69,2 ± 14,7	74,1 ± 12,9	67,7 ± 12,1	74,7 ± 12,0	-1,5 (-5,5;2,5)	0,7 (-5,9;7,2)	-2,2 (-9,3;4,9)	-6,0 (-10,4;-1,7) <sup>§§</sup>
Cholestérol-LDL (mmol/L)	2,0 ± 0,6	2,0 ± 1,0	2,1 ± 0,9	2,1 ± 1,1	0,2 (-0,1;0,4)	0,1 (-0,3;0,5)	0,1 (-0,4;0,5)	0,1 (-0,2;0,5) <sup>   </sup>
Parmi les dyslipidémiques	1,9 ± 0,5	2,3 ± 1,1	2,0 ± 0,7	2,5 ± 1,3	0,1 (-0,3;0,5)	0,2 (-0,4;0,8)	-0,1 (-0,8;0,6)	0,2 (-0,2;0,5) <sup>   </sup>
Hémoglobine glyquée (%)	6,9 ± 1,2	6,6 ± 0,8	6,7 ± 1,2	6,7 ± 1,1	-0,2 (-0,5;0,2)	0,1 (-0,3;0,5)	-0,3 (-0,9;0,3)	-0,3 (-0,2;0,7) <sup>¶¶</sup>
Parmi les diabétiques	7,5 ± 1,3	7,0 ± 0,9	7,4 ± 1,2	7,3 ± 1,2	-0,2 (-0,8;0,4)	0,3 (-0,1;0,8)	-0,5 (-1,4;0,3)	-0,3 (-1,1;0,5) <sup>**</sup>
<b>Patients avec insuffisance rénale de stade 4<sup>¶¶</sup></b>								
Nombre de patients	80	30	80	30	-	-	-	-
Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	22,2 ± 4,1	21,1 ± 3,5	20,4 ± 7,8	21,0 ± 7,3	-1,8 (-3,1;-0,6)	-0,2 (-2,8;2,4)	-1,7 (-4,3;1,0)	-1,1 (-3,8;1,8) <sup>***</sup>
Tension artérielle (mmHg)								
Systolique	142,4 ± 18,8	135,7 ± 19,8	137,7 ± 18,0	142,2 ± 20,5	-4,8 (-8,6;-1,0)	6,4 (-2,1;14,9)	-11,2 (-20,4;-1,9)	-8,0 (-14,6;-1,4) <sup>†††</sup>
Diastolique	68,5 ± 10,5	67,6 ± 11,9	69,9 ± 10,5	69,0 ± 9,3	1,4 (-1,0;3,8)	1,3 (-3,0;5,8)	-0,1 (-4,6;4,7)	4,4 (-0,9;9,7) <sup>†††</sup>
Cholestérol-LDL (mmol/L)	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,6	0,0 (-0,1;0,2)	0,1 (-0,1;0,3)	-0,1 (-0,3;0,2)	0,0 (-0,2;0,2) <sup>§§§</sup>
Parmi les dyslipidémiques	1,9 ± 0,6	2,1 ± 0,7	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,6	0,0 (-0,2;0,2)	-0,1 (-0,3;0,2)	0,0 (-0,3;0,3)	0,0 (-0,2;0,2) <sup>   </sup>
Hémoglobine glyquée (%)	7,0 ± 1,1	6,6 ± 0,8	6,7 ± 1,7	6,6 ± 0,9	-0,3 (-0,6;-0,0)	0,0 (-0,3;0,3)	-0,3 (-0,8;0,2)	-0,3 (-0,8;0,2) <sup>**</sup>
Parmi les diabétiques	7,2 ± 1,2	6,6 ± 1,0	7,0 ± 1,7	6,9 ± 1,0	-0,2 (-0,5;0,1)	0,3 (-0,2;0,7)	-0,5 (-1,1;0,2)	-0,5 (-1,1;0,1) <sup>**</sup>

Cholestérol-LDL : cholestérol des lipoprotéines de basse densité; DFG : débit de filtration glomérulaire; ET : écart type; HbA1C : hémoglobine glyquée; IC 95 % : intervalle de confiance 95 %; SH : soins habituels; TO : à l'inclusion dans l'étude; T12 : à douze mois

\* Données manquantes des valeurs cliniques à T0 pour tous les patients : tension artérielle systolique : 1 ProFIL, 1 SH; tension artérielle diastolique : 1 ProFIL; cholestérol-LDL : 19 ProFIL, 6 SH; hémoglobine glyquée : 27 ProFIL, 16 SH

† Données manquantes des valeurs cliniques à T12 pour tous les patients : DFG : 2 ProFIL; tension artérielle systolique : 8 ProFIL, 6 SH; tension artérielle diastolique : 8 ProFIL, 6 SH; cholestérol-LDL : 31 ProFIL, 12 SH; hémoglobine glyquée : 26 ProFIL, 14 SH

† Résultat ajusté au DFG, à l'âge des patients, au niveau d'éducation des patients, au nombre de maladies chroniques et à la détention d'un titre de clinicien associé

§ Résultat ajusté à la tension artérielle systolique à T0 et à la détention d'un titre de clinicien associé

|| Résultat ajusté à la tension artérielle diastolique à T0, à l'âge des patients, à la gestion des médicaments par la pharmacie et à la détention d'un titre de clinicien associé

¶ Résultat ajusté au niveau de cholestérol-LDL à T0, au sexe des patients et au niveau d'éducation des patients

# Résultat ajusté au niveau d'HbA1C à T0 et à la gestion des médicaments par la pharmacie

\*\* Résultat ajusté au niveau d'HbA1C à T0

†† Données manquantes des valeurs cliniques pour tous les patients avec insuffisance rénale modérée : tension artérielle systolique : 3 à T12; tension artérielle diastolique : 3 à T12; cholestérol-LDL : 3 à T0, 10 à T12; hémoglobine glyquée : 16 à T0, 9 à T12

## Tableau I. Évolution des variables cliniques en cours d'étude (suite)

<sup>‡</sup> Résultat ajusté au DFG à T0 et à l'âge des patients

<sup>§</sup> Résultat ajusté à la tension artérielle diastolique à T0 et à l'âge des patients

<sup>||</sup> Résultat ajusté au niveau de cholestérol-LDL à T0

<sup>¶</sup> Résultat ajusté au niveau d'HbA1C à T0, à l'âge des patients et au pharmacien travaillant dans plusieurs pharmacies

<sup>##</sup> Données manquantes des valeurs cliniques pour tous les patients avec insuffisance rénale sévère : tension artérielle systolique : 1 à T0, 11 à T12; tension artérielle diastolique : 2 à T0, 11 à T12; cholestérol-LDL : 21 à T0, 32 à T12; hémoglobine glyquée : 26 à T0, 30 à T12

<sup>\*\*\*</sup> Résultat ajusté au DFG à T0 et au niveau d'éducation des patients

<sup>†††</sup> Résultat ajusté à la tension artérielle systolique à T0

<sup>‡‡‡</sup> Résultat ajusté à la tension artérielle diastolique à T0, à la détention d'un titre de clinicien associé et à la participation à une formation sur les opinions

<sup>§§§</sup> Résultat ajusté au niveau de cholestérol-LDL à T0, à l'âge des patients et au niveau d'éducation des patients

<sup>||||</sup> Résultat ajusté au niveau de cholestérol-LDL à T0 et à l'âge des patients

## Discussion

Cette analyse provisoire laisse entendre que, comparativement au SH, le Programme ProFiL a permis de réduire davantage la tension artérielle systolique ainsi que l'hémoglobine glyquée des patients diabétiques. Cependant, les résultats ne permettent pas de penser que le Programme puisse ralentir l'aggravation de l'insuffisance rénale ni améliorer le contrôle de la dyslipidémie. À la lumière de ces résultats, il n'apparaît donc pas pertinent d'augmenter le nombre de patients recrutés afin d'évaluer les retombées du Programme sur l'aggravation de l'IRC et de ses facteurs de risque.

ProFiL est un programme de formation continue unique et novateur. Il offre non seulement une formation sur mesure aux pharmaciens communautaires mais met également à leur disposition une infrastructure qui optimise la mise en application de ces nouvelles connaissances dans leur pratique quotidienne. Le service de liaison offre au pharmacien communautaire de l'information clinique pertinente concernant ses patients et il peut, au besoin, contacter un pharmacien hospitalier ayant une expertise spécifique en néphrologie. Ainsi, ProFiL permet d'améliorer non seulement les connaissances et les compétences des pharmaciens communautaires en néphrologie mais également la qualité de la pharmacothérapie de leurs patients en réduisant le nombre de PRP<sup>21,22</sup>. Les résultats de cette analyse provisoire permettent de penser que ces bienfaits se traduisent cliniquement par des améliorations significatives du contrôle de l'hypertension artérielle et du diabète.

Ces résultats mettent également en évidence le rôle essentiel du pharmacien communautaire et ce, même auprès des patients suivis par les équipes multidisciplinaires des cliniques de pré-dialyse. En fait, les retombées du Programme sur l'évolution des facteurs de risque se comparent à d'autres programmes d'interventions pharmaceutiques en première ligne. Des méta-analyses réalisées par Machado et coll. ont démontré que la participation accrue du pharmacien communautaire pouvait avoir un effet positif sur la tension artérielle systolique (diminution incrémentale de 7 mmHg,  $p = 0,047$ ) et l'hémoglobine glyquée (diminution incrémentale de 0,6 %,  $p = 0,03$ ) sans avoir d'effet significatif sur le cholestérol-LDL<sup>19,20,25</sup>. Plus récemment, une méta-analyse de Santchi et coll. indique également que les soins pharmaceutiques influencent favorablement la tension artérielle systolique/diastolique (19 études [10 479 patients]; -8,1 mmHg [IC 95 % : -10,2 à -5,9]/-3,8 mmHg [IC 95 % : -5,3 à -2,3]), le cholestérol

total (9 études [1 121 patients]; -17,4 mg/L [IC 95 % : -25,5 à -9,2]) et le cholestérol-LDL (7 études [924 patients]; -13,4 mg/L [IC95 % : -23,0 à -3,8])<sup>26</sup>.

Les effets positifs du Programme pourraient s'expliquer par une amélioration de l'adhésion au traitement. Chang et coll. ont rapporté que le manque d'adhésion au traitement touche environ la moitié de ces patients<sup>15</sup>. En effet, chez une cohorte de 2 103 patients hospitalisés suite à un infarctus du myocarde, l'adhésion aux médicaments de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des agonistes du récepteur de l'angiotensine, et des bêta-bloqueurs variait entre 50 % et 60 % après une période de 36 mois. Le déclin de l'adhésion était particulièrement rapide chez les patients ayant une fonction rénale réduite au moment de l'entrée à l'étude. De plus, des associations positives entre l'adhésion au traitement et un meilleur contrôle de l'hypertension et du diabète ont été rapportées précédemment<sup>27,28</sup>. Dans le cadre de notre étude, nous avons rapporté dans un autre article qu'au moment de l'entrée dans l'étude des patients, le nombre moyen de médicaments dont les dates de renouvellement permettent de supposer une prise inférieure à 80 % des doses prescrites était respectivement de 1,0 et 0,6 par patient dans le groupe ProFiL et SH<sup>21</sup>. De plus, l'amélioration de l'adhésion au traitement figure parmi les PRP qui ont le plus progressé parmi les patients ProFiL.

Cependant, sur une période d'une année, le meilleur contrôle de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée ne s'est pas traduit par un déclin moins marqué du DFG. La période d'observation était possiblement trop courte. D'ailleurs, le déclin annuel du DFG était modeste dans les deux groupes à l'étude et même équivalent à celui attendu dans la population générale<sup>9,29</sup>. Dans ces conditions, la détection d'un avantage incrémental est particulièrement difficile. Une étude comparant le suivi de patients avec IRC ( $n = 788$ ) par une infirmière praticienne et un néphrologue *versus* un néphrologue seul met en lumière, après un suivi de deux ans, les avantages d'un suivi conjoint avec une réduction additionnelle de la tension artérielle systolique (133 *vs* 135 mmHg;  $p = 0,004$ ) et diastolique (77 *vs* 80 mmHg;  $p = 0,007$ ) et du cholestérol-LDL (2,30 *vs* 2,45 mmol/L;  $p = 0,03$ )<sup>30</sup>. Après un suivi médian de 5,7 ans, le suivi conjoint a permis de ralentir le déclin de la fonction rénale de 0,45 mL/min par 1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,01$ ) et de réduire de 20 % l'incidence d'une issue composite incluant le décès, la survenue d'une insuffisance rénale terminale et l'augmentation de 50 % de la concentration de créatinine sérique<sup>31</sup>. Une étude similaire réalisée au Canada et incluant

474 patients démontre qu'après deux années, ce type de suivi conjoint n'a pas permis de réduire le déclin de la fonction rénale<sup>32</sup>. Les résultats de ces deux études suggèrent qu'afin de véritablement évaluer les retombées du Programme ProFiL sur la progression de la fonction rénale, il faudrait probablement suivre un grand nombre de patients pendant plusieurs années.

## Forces et limites

Les caractéristiques méthodologiques de cette étude ont été sélectionnées afin de maximiser sa validité interne et externe, notamment par le recours à une méthodologie d'essai clinique à répartition aléatoire par grappes et par un taux de participation relativement élevé. Ceci dit, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer les retombées du Programme sur la qualité de la pharmacothérapie. Pour cette raison, aucun test de laboratoire n'a été spécifiquement demandé pour les fins de cette étude; notre analyse s'est limitée aux données de laboratoire disponibles dans le dossier médical de la clinique de pré-dialyse, ce qui représente une limite importante. De ce fait, plusieurs données étaient manquantes et plusieurs tests n'ont pas été faits spécifiquement au moment de l'inclusion dans l'étude des patients et après une année. Bien que la collecte des données ait été faite de manière standardisée, la documentation des variables cliniques n'a pas été effectuée à l'aveugle. Pour ces raisons, il n'est donc pas possible d'exclure l'éventualité d'un biais d'information.

## Conclusion

Les résultats de cette analyse provisoire réalisée auprès des patients recrutés à CSL et HMR suggèrent qu'après une année de suivi, le Programme ProFiL a démontré de bons effets sur l'amélioration du contrôle de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée des patients diabétiques. Cette analyse provisoire ne permet pas d'affirmer que le Programme puisse avoir des retombées cliniquement significatives sur le cholestérol-LDL et la progression de l'insuffisance rénale. Si

ces résultats provisoires sont confirmés lors de l'analyse finale incluant l'ensemble des patients recrutés dans les six cliniques de pré-dialyse participantes, le Programme ProFiL, qui mise sur la formation continue et une collaboration efficace entre les pharmaciens communautaires et hospitaliers, pourrait être appliqué à d'autres maladies chroniques en vue d'améliorer les résultats de soins.

## Financement

Cette étude est financée par les Instituts de recherche en santé du Canada (No de subvention 201009MOP-230207), ainsi que par des subventions sans contrainte d'Amgen Canada Inc. et LEO Pharma. Lyne Lalonde est chercheur boursier senior au Fonds de recherche du Québec – Santé et titulaire de la Chaire Sanofi-Aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires, Faculté de pharmacie, Université de Montréal et Centre de santé et de services sociaux de Laval, Québec.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Robert Bell, Anne Lord, Sara Letendre, Valérie Clément, Anne-Marie Daigneault, Marie Mouchbahani ont reçu des compensations monétaires pour le temps consacré aux activités de pharmacien de liaison. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Nous remercions l'ensemble des pharmaciens et patients qui ont généreusement accepté de participer à ce projet. Merci également à madame Chantal Legris pour son excellent travail lors de la rédaction et de la soumission de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de la personne remerciée.

## Références

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE et coll. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63:1499-507.
3. Kovesdy CP, Trivedi BK, Anderson JE. Association of kidney function with mortality in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: a historical prospective cohort study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:183-8.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
5. Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, Dasgupta T, Zakeri R, Morgan MD et coll. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1082-94.
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
7. Canadian Institute for Health Information. Canadian organ replacement register annual report: Treatment of end-stage organ failure in Canada, 2000 to 2009. 2011: Ottawa. p.130.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et coll. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
9. Bakris GL. Protecting renal function in the hypertensive patient: clinical guidelines. *Am J Hypertens* 2005;18:112S-9S.
10. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
11. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et coll. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
12. 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;329:1456-62.
13. Remuzzi G, Weening JJ. Albuminuria as early test for vascular disease. *Lancet* 2005;365:556-7.
14. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et coll. 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* 2011;377:2181-92.
15. 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* 2011;6:864-9.
16. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M et coll. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179:1154-62.
17. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011;80:516-23.
18. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296-309.
19. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007;41:1770-81.

20. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother* 2007;41:1569-82.
21. Guay M, Ricard S, Letendre S, Clément V, Lord A, Bell R et coll. Connaissances et compétences des pharmaciens communautaires et qualité de la pharmacothérapie des patients atteints d'insuffisance rénale chronique : Résultats provisoires du Programme ProFiL. *Pharmactuel* 2013;46:247-57.
22. Legris ME, Charbonneau-Séguin N, Desforges K, Sauvé P, Lord A, Bell R et coll. Pharmacist Web-based training program on medication use in chronic kidney disease patients: impact on knowledge, skills, and satisfaction. *J Contin Educ Health Prof* 2011;31:140-50.
23. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW et coll. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI et coll. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
25. Machado M, Nassor N, Bajcar JM, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III: systematic review and meta-analysis in hyperlipidemia management. *Ann Pharmacother* 2008;42:1195-207.
26. Santschi V, Chioloro A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1441-53.
27. Fera T, Bluml BM, Ellis WM, Schaller CW, Garrett DG. The Diabetes Ten City Challenge: interim clinical and humanistic outcomes of a multisite community pharmacy diabetes care program. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA* 2008;48:181-90.
28. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2563-71.
29. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R et coll. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
30. van Zuilen AD, Blankestijn PJ, van Buren M, ten Dam MA, Kaasjager KA, Ligtenberg G et coll. Nurse practitioners improve quality of care in chronic kidney disease: two-year results of a randomised study. *Neth J Med* 2011;69:517-26.
31. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, Bots ML, van Buren M, Ten Dam MA et coll. Nurse practitioner care improves renal outcome in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:390-8.
32. Barrett BJ, Garg AX, Goeree R, Levin A, Molzahn A, Rigatto C et coll. A nurse-coordinated model of care versus usual care for stage 3/4 chronic kidney disease in the community: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1241-7.

## Abstract

**Objective:** : A clinical trial is presently assessing the impact of a nephrology training and liaison program “ProFiL” on the quality of pharmacotherapy in patients with chronic renal failure. The objective of this interim analysis is to determine the usefulness of increasing the number of study patients to be able to assess the program’s impact on the progression of impaired renal function and of its risk factors.

**Methods:** Patients from two predialysis clinics (Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval and Hôpital Maisonneuve-Rosemont) and their community pharmacies were randomized to the ProFiL group or the usual care group and followed for one year. The clinical variables were recorded at study inclusion and one year later, and the changes in the two groups were compared using linear, mixed-effects multivariate models.

**Results:** The changes in the glomerular filtration rate were similar in both groups. There was an additional decrease of -9.8 mm Hg (95% CI: -15.8 to -3.7) in systolic blood pressure in the ProFiL group (n = 117) compared to the patients receiving usual care (n = 51). In the diabetic patients (n = 100), an incremental reduction in the glycosylated hemoglobin concentration of 0.4% (95% CI: -0.9 to -0.1) was observed in the ProFiL group, while in the dyslipidemic patients (n = 96), the changes in the LDL cholesterol levels were similar in both groups.

**Conclusion:** After one year, the ProFiL program had a positive effect on blood pressure control and glycosylated hemoglobin control but did not appear to have a significant impact on LDL cholesterol or the progression of renal failure. Therefore, it is not necessary to increase the number of patients recruited.

**Key words:** Chronic renal failure, community pharmacy, diabetes, dyslipidemia, predialysis, renal failure risk factor