

Cahier de propositions dans le cadre des Etats Généraux du Rein

L'EAU, SA CONSOMMATION ADEQUATE PEUT-ELLE CONTRIBUER A LA PREVENTION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ?

A propos de Danone Research et de son département « hydratation et Santé »

Au sein du Groupe Danone, Danone Research est une organisation mondiale qui rassemble environ 1200 personnes, dont 500 scientifiques, au service de la recherche en nutrition & santé et qui sont réparties dans deux principaux centres de recherche et des équipes locales.

- Centre de Nutrition Spécialisée, Wageningen, Pays-Bas : dédié au développement de nouveaux concepts de produits en Nutrition Infantile et Médicale et à l'étude de l'interaction entre nutrition, processus biologiques et maladies.
- Centre Daniel Carasso, Palaiseau, France : le principal centre de recherche dédié aux divisions Produits laitiers frais et Eaux. Sa mission : concevoir des produits bons et équilibrés qui apportent un bénéfice pour les consommateurs et développer la science de l'hydratation et ses bénéfices pour la santé ; Le centre regroupe environ 500 personnes dont environ 360 experts scientifiques.

Le Département « Hydratation et Santé » du Centre de Daniel Carasso, a pour mission de développer la science de l'hydratation ainsi que les bénéfices d'une consommation adéquate d'eau sur la santé. Dans ce contexte, le lien entre consommation d'eau et santé rénale est au cœur de notre domaine de recherche.

CAHIER DE CONSTATS ET PROPOSITIONS AUX ETATS GENERAUX DU REIN

Notre proposition est structurée en trois niveaux :

- I. **Premier Constat & Propositions :** La situation épidémiologique de l'insuffisance rénale chronique en France est mal connue. En particulier, le

développement de données d'incidence et de prévalence sur ses différents stades est essentiel pour mettre en place une démarche de diagnostic précoce.

- II. **Deuxième constat & Propositions :** Le coût de prise en charge de la pathologie, globalement très élevé, croît avec l'aggravation de la maladie. Le développement d'une démarche de prévention/protection représente donc potentiellement un moyen particulièrement efficace de réduire ce coût tout en améliorant la qualité de vie des patients.
- III. **Troisième constat & Propositions :** De nouvelles données de la littérature médicale indiquent l'existence d'un lien épidémiologique entre une faible consommation d'eau (ou un faible volume urinaire) et la vitesse de déclin de la fonction rénale. Même si des travaux complémentaires sont nécessaires pour étayer et comprendre ces résultats, les enquêtes nationales sur l'hydratation indiquent qu'une partie notable de la population française, faible consommatrice d'eau, est potentiellement concernée.

CONSTAT n°1

La situation épidémiologique de l'Insuffisance Rénale en France est mal connue :

- Il est essentiel d'accroître les données disponibles sur l'incidence et la prévalence de l'Insuffisance Rénale Chronique dès les stades précoces

L'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans le monde est encore mal connue. Les données les plus fiables, malgré l'absence actuelle de recueil organisé, concernent les patients en insuffisance rénale terminale (IRT), relevant d'un traitement de substitution (dialyse ou greffe). Les connaissances sur l'épidémiologie des premiers stades de l'insuffisance rénale et sur les déterminants de sa progression sont encore très limitées. Il en résulte non seulement un retard de diagnostic mais aussi un délai excessif de la mise en œuvre de mesures de prévention de sa progression.

La situation en France est similaire : nous ne disposons pratiquement que de données sur l'insuffisance rénale terminale traitée alors que l'IRC en stade non-terminal et donc non-traitée est pas encore suffisamment évaluée. D'après le rapport REIN 2010 (1), le taux d'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée est de 149 par million d'habitants (pmh). Il existe d'importantes variations régionales des taux bruts qui persistent après standardisation pour l'âge et le sexe. Ainsi, dans les régions Nord et Est, ainsi qu'en l'Ile de France l'incidence est significativement plus élevée d'environ 20 à 30 %. De 2006 à 2009, l'accroissement de l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale a été de 1.5% par an ; une augmentation qui concerne principalement les plus de 75 ans et les personnes porteuse d'un diabète.

Parmi les étiologies de la maladie rénale chronique, les néphropathies hypertensives et vasculaire (24%) et celles liées aux diabètes (22%) représentent pratiquement la moitié des cas. Le taux d'incidence standardisée de l'IRT associée aux diabètes, quel que soit le type de néphropathie initiale, diabétique ou non, est très important : de l'ordre de 55 pmh, même si d'importantes variations sont observées en fonction des régions.

Prévalence globale de l'IRT traitée :

La prévalence brute de l'IRT traitée par dialyse ou par greffe rénale en France est estimée à 1060 par millions d'habitants. Dans les 16 régions qui contribuent de façon exhaustive au registre depuis au moins 5 ans, on note une augmentation quasi linéaire de la prévalence de l'IRT au sein des classes d'âge les plus âgées (>75 ans) depuis 2006.

Conclusion sur la prévalence de la maladie rénale chronique en France :

- L'épidémiologie des stades précoces d'IRC reste mal connue en France puisque seules des données sur l'IRT sont disponibles.
- Le nombre total de patients traités par dialyse ou greffe augmente d'environ 4% par an.
- Fin 2010, environ 38000 personnes étaient traitées par dialyse et 30300 personnes étaient porteuses d'un greffon rénal fonctionnel

Bien que les raisons exactes de l'augmentation du nombre de patient souffrant d'IRT soient mal connues, certains facteurs y sont clairement associés : 1) l'évolution des caractéristiques démographiques de la population, puisque la proportion de sujets âgés de plus de 60 ans augmente ; 2) la recrudescence de la prévalence du diabète, de l'hypertension et de l'obésité un peu partout dans le monde (2).

L'impact du diabète sur le pronostic rénal est majeur. Ainsi, pour un diabétique insulino-dépendant américain, le risque relatif d'insuffisance rénale terminale est de 33 % et le risque

attribuable est de 19 %. Pour un diabétique de type II, le risque relatif est de 7 % et le risque attribuable de 21 % (American Diabetes Association 1996) et il y a environ dix fois plus de diabétiques de type II que de type I en France comme aux États-Unis (3). De plus, la vitesse de dégradation de la filtration glomérulaire au cours de la néphropathie diabétique est en moyenne plus rapide que dans les autres causes de maladie rénale chronique. C'est d'ailleurs au cours du diabète que les marqueurs précoces de dysfonctionnement rénal ont montré leur intérêt pronostique. C'est en particulier le cas pour l'excrétion urinaire d'albumine dont l'augmentation modérée (entre 30 et 300 mg/24 h ou 20 à 200 mg/g de créatinine) définit non seulement le stade précoce de la néphropathie diabétique, mais aussi l'accroissement du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

De ce fait, un dépistage systématique de la maladie rénale chronique chez des populations à risque telles que les sujets diabétiques, hypertendus mais aussi chez les personnes âgées devrait permettre de prendre en compte le risque rénal et de mettre en œuvre plus tôt des mesures de prévention. Cette démarche devrait permettre à terme de réduire le coût de santé lié au traitement de l'IRC avancée mais surtout d'améliorer la qualité de vie des patients. Dès à présent, un travail d'éducation destiné aux médecins généralistes et gériatres est justifié afin de les sensibiliser à la nécessité d'évaluer la fonction rénale et l'albuminurie chez ces patients.

PROPOSITIONS n°1

- **Renforcer le dépistage de la maladie rénale chronique dans les populations à risque spécifique :**
 - porteurs de pathologies vasculaires et diabétiques,
 - patients soumis à un traitement potentiellement néphrotoxique,
 - professionnels exposés à des agents néphrotoxiques,
 - personnes âgées de plus de 65 ans,
- **Sensibiliser par des mesures d'éducation les praticiens généralistes et gériatres à la nécessité d'évaluer largement la fonction rénale**

CONSTAT n°2

Le coût de la prise en charge de la pathologie est très élevé :

- En France : 4 Milliards d'euros en 2007
- Aux Etats unis : 39,5 Milliards de dollars en 2008

Impact sur le coût de santé

Les patients atteints d'IRT consomment une part très importante des ressources de soins de santé. Le coût total du programme IRT aux États-Unis était de \$ 39,46 milliards en 2008. Les couts de santé varient fortement selon le mode de traitement. Ainsi, les coûts de Medicare par personne et par an atteignaient presque \$ 66.000 en moyenne, mais il variait de 26 668 \$ pour les patients transplantés à 77 506 \$ pour ceux en hémodialyse (4).

En France, en 2007, la CNAM a dépensé 4 milliards d'euros pour la prise en charge de l'insuffisance rénale. Là encore, le coût moyen des soins varie fortement selon le mode de traitement. L'hémodialyse (92% des 33.500 patients dialysés fin 2007) est le mode de prise en charge le plus honéreux (en moyenne 88.608 euros par an), alors que la dialyse péritonéale réalisée à domicile, coûte un peu moins cher (64.450 euros). Le coût des greffes de rein (27.300 personnes greffées fin 2007) évolue fortement dans le temps puisqu'il passe de 86.471 euros l'année de la transplantation à 20.147 euros les années suivantes. En 2007, le montant de la prise en charge de l'IRT se répartissait en 77% pour l'hémodialyse, 5 % pour la dialyse péritonéale et 18% pour la greffe.

Propositions n°2

La prévention étant un des moyens les plus efficaces de diminuer le coût de santé et d'améliorer la qualité de vie de la population il est justifié de favoriser la recherche destinée à mesurer le bénéfice et l'impact sur le cout de santé de différentes démarches de prévention (dépistage précoce, traitement de facteurs de risque, prévention par une hydratation optimale)

CONSTAT n°3

La prévention actuelle, uniquement basée sur des facteurs de risque reconnus (diabète, hypertension...), mérite d'être étendue à des mesures bien plus en amont.

Quel rôle pour une hydratation adaptée dans la prévention du déclin de la fonction rénale ?

Nous développerons dans ce chapitre les implications de nouvelles données scientifiques sur deux types de populations :

- A. Chez des patients déjà atteints d'IRC
- B. Chez de sujets sans maladie rénale préalable
 - a. Prévention du diabète comme facteur de risque d'IRC
 - b. Prévention du déclin de la fonction rénal chez l'adulte

A. Chez de patients déjà atteints d'IRC

L'eau, unique solvant de l'organisme, joue un rôle important pour le maintien par le rein des équilibres ioniques. Il est généralement accepté par la communauté médicale qu'un défaut d'hydratation entraîne des modifications des compartiments liquidiens qui altèrent le bon fonctionnement de nos cellules et contraignent l'organisme à mettre en jeu des stratégies d'épargne hydrique qui mettant fortement à contribution le rein. L'impact à long terme d'un tel effort fait par contre encore l'objet de débats passionnés faute d'un savoir scientifique suffisant. En fait, à ce jour aucune étude scientifique n'a formellement conclu que boire de l'eau pourrait réduire le risque de maladie rénale chronique ou sa progression. Récemment, une première étude épidémiologique a même montré qu'une consommation de liquides générant un volume urinaire >2,4 L/jour ne diminue pas la progression de la maladie chez des patients déjà atteints d'IRC (5).

Inversement, des études utilisant des modèles animaux ont montré qu'une consommation élevée de liquides prévient l'hypertrophie rénale et la fibrose interstitielle dans certain modèles expérimentaux (6) et, qu'inversement, la restriction hydrique favorise, via l'augmentation de la sécrétion d'hormone anti-diurétique, une hyperfiltration glomerulaire qui est un phénomène délétère pour le rein (7).

Un récent travail, qui conclue qu'une consommation de liquides supérieure à 3L/j chez l'humain pourrait réduire de 30 à 50% le risque d'IRC a fait radicalement progresser notre perception du bénéfice rénal de l'hydratation.

Cette étude, faite par le Pr G. Strippoli et publiée dans la revue *Nephrology* en 2011 (8), rassemble deux enquêtes chez un groupe de sujets âgés australien dont la fonction rénale et le comportement d'hydratation ont été analysés à 5 ans d'intervalle : une première analyse entre 1992 et 1994 et une deuxième entre 1997 et 2000. Les sujets ont été sélectionnés sur la base de leur résidence dans une zone géographiquement bien délimitée. La prévalence de l'IRC a été définie soit par un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≤ 50 ml/min/1,73m² selon l'équation de Cockcroft & Gault soit par un DFG < 60 ml/min/1,73m² selon l'équation MDRD (Modified Diet in Renal Disease). La consommation alimentaire (aliments et liquides) a été évaluée via un questionnaire de fréquence (FFQ). La première analyse a examiné 3654 sur 4433 sujet éligibles (85.2% de la population) en 1992 et la seconde a inclus 2335 sujets participants à la première enquête (75% de survivants) complétés par 1378 nouveaux sujets éligibles qui ont déménagé dans la zone géographique d'intérêt. Au total, la deuxième enquête a inclus 3509 participants.

Les résultats de l'étude portent sur les sujets pour lesquels le FFQ était utilisable et le DFG estimé. Au total 2744 sujets (72.1% de ceux examinés) ont été analysés pour la première enquête et 2476 (70.6% de sujets examinés) pour la deuxième. La prévalence d'IRC modérée était de 23,5-28,7% (hommes-femmes) lors de la première enquête et de 12,4-14,9% lors de la deuxième. Les moyennes d'âge ont été respectivement de 66,4 ans et de 65,4 ans.

Après ajustement pour l'âge, le sexe, la consommation de tabac, la présence de maladies cardiovasculaires, d'hypertension, de goutte, de cancer, d'hypercholestérolémie, du fibrinogène et de l'hémoglobine plasmatique, les résultats montrent une corrélation négative et dose dépendante entre la consommation de liquide, de magnésium, de phosphore de calcium de fibre et la prévalence d'IRC.

Les résultats indiquent en particulier qu'une consommation totale d'eau (provenant des aliments et de fluides) supérieure à 3L/j pourrait réduire le risque de développer une IRC de 30 à 50%.

Même si cette étude est très encourageante, elle ne constitue pas une réponse définitive permettant de recommander systématiquement une consommation abondante de liquides chez les patients porteurs d'une IRC. Par contre, elle fournit une base solide pour renforcer les efforts de recherche clinique sur ce thème afin de déterminer si une consommation d'eau peut réellement être bénéfique pour la prévention du déclin de la fonction rénale chez les patients déjà atteints d'IRC.

B. Chez les sujets sans maladie rénale préalable

a) Hydratation et prévention du diabète comme facteur de risque

Le diabète, nous l'avons vu, est un facteur de risque majeur de développement d'une maladie rénale chronique et de sa progression. Le déséquilibre glycémique modifie précocement et sensiblement l'état d'hydratation cellulaire, toutefois cet aspect n'est pas pris en compte dans la physiopathologie de l'impact rénal du diabète. En 2010, une équipe suédoise a mis en évidence que la copeptine, peptide précurseur de l'hormone antidiurétique (ADH) dont la concentration sanguine est un marqueur de l'état d'hydratation de l'organisme, est également un marqueur du risque de survenue d'un diabète, indépendant des facteurs classiques tels que l'âge ou la corpulence (9). Cette relation peut être rapprochée du fait que des récepteurs de cette hormone sont présents dans le foie et le pancréas, organes clés de la régulation de la glycémie, et interfèrent avec la glycorégulation. Le principal déterminant de l'état d'hydratation est la consommation d'eau et la régulation de son élimination rénale par l'action rénale de l'ADH. Des chercheurs de l'Unité INSERM 695 (Faculté de Médecine Xavier Bichat, Université Paris 7 Denis Diderot, Paris) et de l'Unité INSERM 872 (Centre de Recherche de Cordeliers, Paris) ont émis l'hypothèse qu'une consommation d'eau réduite pourrait elle-même être associée à un risque d'élévation de la glycémie. Cette hypothèse a été testée dans une cohorte épidémiologique de volontaires, recrutés dans le centre de la France et suivis pendant 9 ans, DESIR (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance, INSERM, IRSA). Les 3615 sujets, hommes et femmes en proportions similaires, âgés de 30 à 65 ans, avaient une glycémie normale à l'inclusion dans l'étude. Au cours du suivi, 565 participants ont vu leur glycémie s'élever au-dessus de la normale (pré-diabète ou diabète). Les sujets qui avaient déclaré boire moins d'un demi-litre d'eau par jour avaient un risque de développer une hyperglycémie plus élevé de 29% que les sujets buvant plus d'un demi-litre, même après avoir exclu l'influence possible des facteurs classiques de prédiction de l'hyperglycémie tels que le sexe, l'âge, les antécédents familiaux de diabète, ainsi que les quantités d'alcool ou de boissons sucrées consommées. Ce résultat était retrouvé quel que soit le niveau d'activité physique, professionnelle et de loisirs (10). Même si cette association ne représente pas un lien de causalité, les auteurs de cette étude suggèrent qu'une consommation adéquate d'eau chez des sujets normaux pourrait être une mesure simple et peu onéreuse pour prévenir et/ou retarder l'hyperglycémie et par conséquent la survenue d'un diabète.

b) Prévention du déclin de la fonction rénale chez l'adulte.

Une étude publiée récemment par le Pr W. Clark dans le *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* en 2011 (11) avait pour objectif de déterminer s'il existe une corrélation entre le volume urinaire et le déclin de la fonction rénale au cours d'une période de 6 ans au sein d'une cohorte Canadienne de 3371 sujets adultes de plus de 18 ans.

Les résultats portent sur 2148 sujets sélectionnés dans la cohorte et suivis entre 2002 et 2008 pour lesquels un recueil d'urine de 24h et un niveau de GFR ≤ 60 ml/min/1,73m² ont été analysés. Le déclin de la fonction rénale a été évalué par le changement de DFG estimée (DFGe) au cours du temps.

Résultats : au début de l'étude, la valeur médiane du volume urinaire était de 1,8 L/j et la moyenne du DFGe était de 87 ml/min/1,73m². Le changement annuel du DFGe était de -0.83 et de -0.84 ml/min/1,73m² pour les hommes et les femmes, respectivement. Bien que la valeur moyenne du DFGe ait été similaire au début de l'étude, elle a diminué en dessous de 60 ml/min/1,73m² pour les sujets dont le volume urinaire était ≤ 3 L/j (P = 0,07). Une corrélation négative (P = 0,02) a finalement été trouvée entre le volume urinaire et le déclin de la fonction rénale (tableau et figure ci-dessous).

Volume Urinaire	% annuel de déclin du DFGe
<1L	1,3%
1 - 1,9L/	1,0%
2 - 2,9 L/d	0,8%
≥ 3 L/d	0,5%

De plus, une corrélation négative a été trouvée entre le volume urinaire et le risque de présenter un déclin de la fonction rénale de léger à modéré. Un risque 33% plus élevée de déclin est trouvé chez les sujets dont le volume urinaire est <1L/ avec une vitesse de déclin de 32% plus rapide (voir figure ci-dessous).

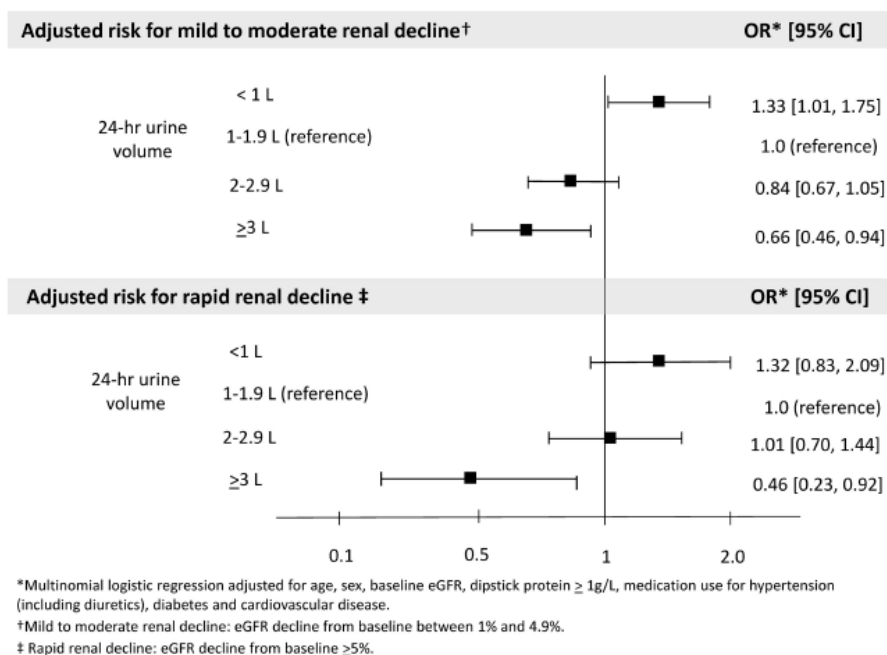


Figure 3. | Urine volume and risk for renal decline in the general population ($n = 2148$). eGFR, estimated GFR; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

NB : eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) = $DFGe$

En conclusion de ce travail, il apparaît que plus le volume urinaire est réduit, plus le risque de présenter une fonction rénale diminuée augmente. **Si ces données se confirment, on peut s'interroger sur la part de la population française exposée à un risque accru de voir diminuer sa fonction rénale à long terme et sur les recommandations d'hydratation résultantes.**

Apports conseillés en eau (EFSSA 2010) et implications pour la population Française

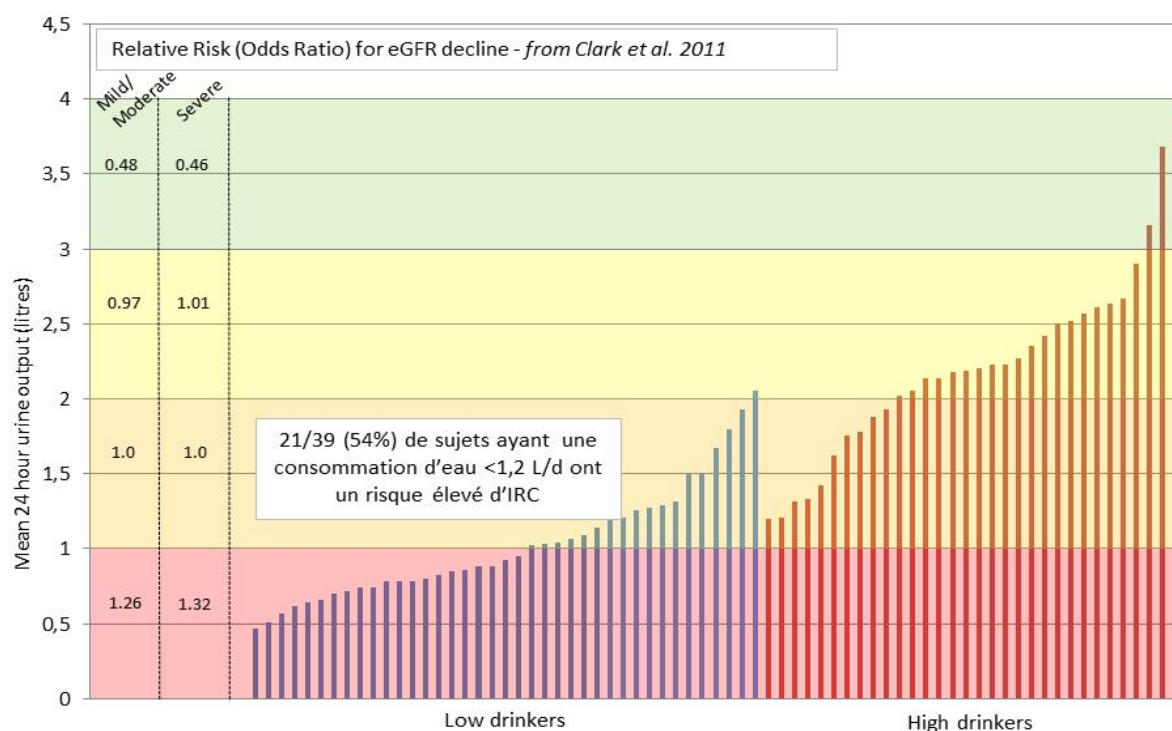
L'enquête INCA 2 montre que les français adultes entre 35 et 59 ans consomment en moyenne 1.126 L/j de liquides (12), une quantité inférieure aux valeurs de référence de l'EFSA publiés en 2010.

Une très récente étude faite par notre équipe (13), a comparé deux groupes de sujets adultes sains français ayant deux profils différents de consommation de liquides : des sujets ayant un apport d'eau (tous liquides confondus) $\leq 1,2$ L/j, et des sujets ayant un apport $\geq 2,0$ L/j. Logiquement, les résultats montrent que les sujets dont l'apport est $\leq 1,2$ L/j ont des volumes

urinaires significativement plus petits (1,0 L/j) comparés à ceux des sujets buvant $\geq 2,0$ L/j (2,4 L/j).

En mettant en perspective les données publiées par W. Clark avec ceux des adultes français inclus dans l'étude précédente, on peut proposer que 54% de sujets ayant un apport en eau $< 1,2$ L/j ont un risque augmenté de déclin de la fonction rénale puisque leur volume urinaire ≤ 1 L/j (voir graphique ci-dessous).

Projection des données du travail de Clark & col. concernant le risque d'IRC sur la distribution du volume urinaire de 24 h dans un échantillon de la population française



Une hydratation saine, dont l'eau doit être la principale source afin d'éviter les calories superflues, pourrait diminuer les risques de développer ces pathologies, améliorer la qualité de vie des patients et, enfin, diminuer les coûts sanitaires de la prise en charge.

Bien qu'encourageantes, ces premières données chez les sujets sains ne représentent pas une preuve de causalité. Il est donc important d'augmenter le niveau d'évidence scientifique afin d'obtenir un niveau de certitude suffisant pour permettre le développement du concept de prévention par une hydratation optimale et la diffusion de recommandations auprès des scientifiques, professionnels de la santé et, globalement, de la population générale.

L'objectif sera de faire évoluer les habitudes d'hydratation faible d'une partie de la population vers un niveau d'apport hydrique optimal. Nous considérons que le développement de cette recherche représente une voie d'investigation, simple, originale et importante pour la prévention de l'IRC.

Propositions

- Créer des programmes de recherche permettant d'établir si une hydratation optimale constitue un moyen de prévention du déclin de la fonction rénale, non seulement dans des populations souffrant déjà d'une IRC ou présentant des facteurs de risques de maladie rénale chronique mais aussi, plus largement, dans la population générale.
- Développer la connaissance du rôle de l'hydratation sur l'apparition et l'évolution du diabète et sur le fonctionnement physiologique du rein au sein de la communauté scientifique, des professionnels de santé et de la population générale.
- Former les prescripteurs de santé à éduquer les populations ayant de faibles apports en eau à atteindre les apports conseillés de l'EFSA : 2.5L/j pour les hommes et 2.0L/j pour les femmes.

Bibliographie

1. <http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm>
2. Ayodele OE, Alebiosu CO, Burden of chronic kidney disease: an international perspective, *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 May;17(3): 215-24.
3. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/054000408/0000.pdf> (Rapport 1997 CNAM).
4. K/DOQI lignes directrices de pratique clinique pour la maladie rénale chronique : l'évaluation, la classification, et la stratification. National Kidney Foundation National Kidney Foundation SO, *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1): S1.
5. Hebert LA, et al. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am. J Kidney dis*. 2003 41: 962-971.
6. Sugiura T et al. High water intake ameliorates tubulo-interstitial injury in rats with subtotal nephrectomy : possible role of TGF-beta. *Kidney Int* 1999; 55 :1800-1810.
7. Bankir L et al. Vasopressin and diabetes mellitus. *Nephron* 2001; 87: 8-18.
8. Strippoli GF et al. Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology* 2011; (3): 326-34.
9. Enhorning S et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus, *Circulation* 2010; 121: 2102-2108.
10. Roussel R et al. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2011 ; 34(12): 2551-4.
11. Clark WF et al. Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011 6(11):2634-41.
12. Vergne S et al. La consommation de fluids de la population française : retraitement des données de l'étude INCA2. *Cahiers nutr Diet* 2011 ; 45 : 92-93.
13. Perrier E. et al. Hydration biomarkers in free-living adults with different levels of habitual fluid consumption. *Brit Journal Nutrition* 2012 (*in press*)