



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2010

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Emilie GIRARDOT

Le 24 septembre 2010

**PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE,
UNE ETUDE DE COHORTE FRANÇAISE EN POPULATION GENERALE**

Examineurs de la Thèse :

Madame le Professeur Michèle KESSLER
Monsieur le Professeur Serge BRIANÇON
Monsieur le Professeur Luc FRIMAT
Madame le Docteur Carole LOOS-AYAV

Présidente
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

A notre Président de Jury de Thèse

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Professeur de Néphrologie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury de Thèse et je vous en remercie. Votre grande expérience, votre sens clinique, et votre expertise m'ont beaucoup appris au cours de mon internat et de mon année recherche. Je vous suis extrêmement reconnaissante de tout le temps que vous m'avez accordé et espère avoir été à la hauteur de vos attentes sur ce travail. Veuillez y trouver mes remerciements et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Serge BRIANÇON

Professeur de Santé publique

Vous m'avez fait l'honneur de me superviser dans ce travail de recherche et de m'accueillir au sein de votre laboratoire. J'ai pu profiter de vos compétences scientifiques, de votre disponibilité et vos qualités humaines et d'enseignant durant ces deux dernières années. Pour nous avoir permis de réaliser un travail de recherche au cours de mon internat de clinicienne, veuillez accepter mes remerciements et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Luc FRIMAT

Professeur de Néphrologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de Thèse. Vous vous êtes rendu disponible pour suivre mes travaux de recherche et avez su me guider pendant mon année recherche et ma dernière année d'internat. Veuillez trouver dans ce travail mes remerciements.

A Madame le Docteur Carole LOOS-AYAV

Praticien Hospitalier en Néphrologie et Santé Publique

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Votre grande disponibilité jusque dans vos congés, votre compétence, votre humour, votre professionnalisme et votre amitié m'ont été extrêmement précieux au cours de ce travail et m'ont beaucoup appris sur le plan professionnel et personnel. Pour tout ce chemin parcouru à vos côtés, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Aurélien, ta confiance en moi est le moteur qui me fait avancer, dans notre vie, dans ma vie professionnelle, c'est à tes cotés que tout ce travail prend un sens et je n'aurai pas assez de mots pour te remercier au quotidien,

A Alice, qui a grandi avec cette thèse,

Tu équilibres si parfaitement ma vie professionnelle, tes sourires et ton amour sont mes plus grandes richesses. Je te souhaite de trouver un jour un métier qui te plaira autant que moi le mien et d'avoir des trésors aussi précieux que ce que vous êtes pour moi toi et ton père,

A ma mère, une mère, une grand-mère et une femme extraordinaire, ton courage est un exemple, j'espère donner autant à mes patients que ce que tu donnes à tes élèves,

A mon père, qui m'a appris qu'il est important d'aimer le métier qu'on choisit : certes je ne travaille pas en altitude mais sois rassuré, tous les matins, quand il faut aller travailler, je me dis qu'il est doux d'aimer son métier et que j'ai eu de la chance que tu m'ais aidé à y arriver,

A mes grands-parents, que j'aime profondément,

A mes frères, pour m'avoir donné tellement d'occasions d'être un apprenti médecin pendant mon enfance, et pour toutes les joies de ces bêtises à 3,

A Isabelle, mon « amie pour la vie », pour tout ce qu'on a vécu depuis les bancs du lycée et tous ces instants d'amitié que l'on vivra encore,

A Emmanuelle, Ma Binôme, une amie précieuse et un grand médecin,

A Julien, pour nos innombrables tables rondes des dimanches pluvieux au Jean Lamour, pour le super parrain que tu montres chaque fois que tu tiens Alice dans tes bras, pour le grand médecin que tu seras petit frère néphrologue,

A Guillaume, pour m'avoir fait poser mon premier cathéter, pour le super papa que tu seras bientôt, en plus d'être un ami sincère,

Aux Drs. Cao, Ladrière, Cridlig, Diarrassouba, Peters et Bachelet-Rousseau : pour m'avoir fait partager vos connaissances, pour m'avoir guidé au cours de mon internat, et aussi pour les moments extra-néphrologiques,

Aux Drs. Hacq, Jamali, Panescu et Bellou : pour m'avoir accueilli comme remplaçante et m'avoir accordé leur confiance,

A mes co-internes, durant ses 5 années d'internat, aux amitiés qui y sont nées, et plus particulièrement à Hélène et Barbara,

A CDLR, pour sa bonne humeur contagieuse, et sa joie de vivre,

Aux équipes médicales et paramédicales des différents services où j'ai été interne,

Aux différentes personnes qui ont participé à ce projet, des patients, au Comité de Pilotage d'EPIRAN.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

1. INTRODUCTION

a. Généralités : de la néphrologie à l'insuffisance rénale chronique

La néphrologie est une spécialité jeune : longtemps rattachée à la médecine interne, elle ne devient une spécialité médicale à part entière qu'aux environs de 1950. Ce développement est dû aux progrès techniques liés à la dialyse puis à la transplantation d'organe, à la compréhension progressive des mécanismes de la physiologie rénale, et aussi aux hommes qui l'ont portée comme le Professeur Jean Hamburger.

Aujourd'hui, on compte entre 1,74 et 2,5 millions d'insuffisants rénaux chroniques en France ¹, et le coût de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est estimé à 2% des dépenses de santé. L'IRC par sa gravité, son association avec une augmentation du risque cardio-vasculaire et donc son coût est aujourd'hui devenue un des enjeux de la politique de santé en France. La loi n° 2004_806 du 9 août 2004 définissait comme objectif 80 de stabiliser l'incidence de l'IRC terminale d'ici à 2008 avec mise en place du programme d'action "insuffisance rénale chronique 2002-2003-2004" ².

Mais qu'est-ce que l'insuffisance rénale chronique ? L'IRC se caractérise par une altération irréversible du système de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire et endocrine des reins. On constate anatomiquement une destruction du parenchyme rénal puis des anomalies métaboliques, hormonales et cliniques définissant le syndrome urémique. L'insuffisance rénale chronique débutante est peu symptomatique, mais lorsqu'elle devient sévère, le retentissement viscéral et métabolique conduit, en l'absence de traitement, à la mort.

On peut mesurer la fonction rénale par la clairance à l'inuline, méthode reconnue comme le gold standard pour la mesure de la fonction rénale. Une clairance d'une substance représente le volume de sang totalement épuré de cette substance par unité de temps :

$$Cl_x = ([U_x] \times V_u) / P_x$$

$$Cl_x = \text{Clairance de } x$$

$$[U_x] = \text{Concentration urinaire de } x$$

$$V_u = \text{Débit urinaire}$$

$$P_s = \text{Concentration plasmatique de } x$$

L'inuline est un colorant filtré, mais ni réabsorbé, ni secrété, ni métabolisé : on peut donc l'injecter dans l'organisme pour mesurer le débit de filtration glomérulaire après recueil des urines.

On peut aussi mesurer la clairance en utilisant des radio-isotopes mais plus simplement on peut estimer cette fonction rénale à partir du dosage sanguin de la créatinine. La créatinine est une protéine issue du catabolisme musculaire qui est normalement excrétée par le rein dans les urines : c'est-à-dire que si le rein ne travaille pas correctement, cette protéine n'est plus éliminée dans les urines et s'accumule au niveau sérique au même titre que les autres déchets de l'organisme. On peut donc estimer la fonction excrétrice du rein au travers du taux sérique de la créatinine. Plus la créatininémie est élevée, plus la fonction rénale est altérée. On doit toutefois prendre en compte la capacité de l'organisme à générer cette protéine. Puisqu'elle est issue du catabolisme musculaire, elle dépend pour partie de la masse musculaire d'un individu. A partir du dosage de la créatinine sérique, différentes formules (figure 1, avec années de leur découverte et en caractères gras les plus utilisées) ont été développées pour estimer indirectement la fonction rénale soit par une estimation de la clairance rénale ³ soit par une estimation du débit de filtration glomérulaire ⁴.

Créatinine		Cystatine C	β Trace Protein
CI Cr	DFG	DFG	DFG
Edwards (1959) Jeliffe (1971) Mawer (1972) Jeliffe (1973) Cockcroft-Gault (1976) Bjornsson (1979) Hull (1981) Gates (1985) Schwartz (1985) Salazar (1988) Davis (1996)	Lubowitz (1967) Lavender (1969)		
	Walser (1993) Nankivell (1995) Toto (1997) AASK Levey (1999) MDRD Levey (2000) MDRDa	Le Bricon (2000) Hoek (2003) Filler (2003) Larsson (2004) Grubb 1 (2005) Grubb 2 (2005)	
	Bouvet (2006) Levey (2006) MDRD IDMS	MacIsaac (2006) Rule (2006) Stevens (2007)	
	Stevens (2008) Levey (2009) CKD-EPI	CKD-EPI	White (2007)

Figure 1: différentes formules existantes pour l'évaluation de la clairance rénale à partir de la créatinine sanguine

La prescription de dosage de créatininémie en France représente plus de 12 millions d'actes par an en France et se place donc comme le 4^e acte le plus prescrit à ce jour ⁵.

Avec le développement de la spécialité est apparue la nécessité d'un référentiel commun pour la définition de l'IRC. Depuis les recommandations de l'ANAES de 2002 ^{6,7}, les patients en IRC sont classés en 4 stades selon l'estimation de leur débit de filtration glomérulaire par des formules mathématiques à partir du dosage biologique de la créatinine : on définit comme insuffisant rénal chronique toute personne présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 mL/min/1.73m². Les experts américains ⁸ utilisent une classification en 5 stades mais qui est comparable à la classification de l'ANAES (tableau 1).

Tableau 1 : stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations de l'ANAES et de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI (K/DOQI))

Classification selon l'ANAES			Classification selon les K/DOQI		
Stade	Description	DFG (mL/min/1,73 m2)	Stade	Description	GFR (mL/min/1,73 m2)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG > 60 mL/min/1,73m ²	> 60	1	Kidney damage† with normal or ↑ GFR	> 90
2	IRC modérée	30-59	2	Kidney damage with mild or ↓ GFR	60-89
3	IRC sévère	15-29	3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	IRC terminale	< 15	4	Severe ↓ GFR	15-29
	ou traitement de suppléance		5	Kidney failure	< 15 or dialyse

* Maladie rénale chronique définie par la persistance pendant plus de 3 mois d'anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques.

† Kidney damage : atteinte rénale définie par la présence pendant plus de 3 mois d'anomalies histologiques ou biologiques sanguines ou urinaires ou morphologiques

b. Etat de l'art : progression de l'insuffisance rénale chronique

La définition de l'insuffisance rénale chronique en stades a été développée pour uniformiser la prise en charge des patients selon leur stade d'IRC. Mais elle n'est pas une définition dynamique, c'est-à-dire qu'elle est mal adaptée à l'étude de la progression de l'IRC.

En effet, l'histoire naturelle de l'IRC au cours du temps n'est pas bien connue : si des études sur le stade terminal ⁹⁻¹² de la maladie rénale chronique sont nombreuses, la connaissance de l'évolution de l'IRC avant les techniques de suppléance rénale est plus limitée. Pourtant, lorsque l'IRC est diagnostiquée, une intervention médicale peut diminuer la progression vers le stade terminal ^{10;13}. Ce paradoxe s'explique par différents problèmes rencontrés dans les études cliniques.

La première difficulté est d'identifier les patients avec une IRC dans la population générale. La maladie rénale est longtemps asymptomatique, et les symptômes de l'IRC sont pauvres et non spécifiques. Le dépistage en population générale n'est pas recommandé ¹⁴: il est réservé à des populations particulières (diabétiques, hypertendus, patients exposés à des toxiques industriels) et rend l'identification des patients insuffisants rénaux chroniques en population générale difficile. Le dépistage est la recherche d'une ou de plusieurs maladies ou d'anomalies dites "à risques" chez les individus apparemment en bonne santé dans une population donnée. Ces investigations sont suivies ou non de consultations médicales, d'examens cliniques et de traitements. Le diagnostic précoce est pour sa part la recherche d'une ou plusieurs maladies à un stade suffisamment précoce dans l'évolution de la maladie pour permettre sa prise en charge et diminuer la morbi-mortalité qui y est liée. La prévention de l'aggravation d'un problème de santé par le dépistage, le diagnostic précoce et le traitement immédiat, est appelée prévention secondaire. Dans le cadre de la prévention secondaire de la maladie rénale chronique et de l'IRC, un diagnostic précoce semble lui indiqué contrairement au dépistage, du fait de la possibilité de ralentir la progression vers le stade terminal de l'IRC.

Par ailleurs, la mesure de la clairance de l'inuline est la technique de référence actuelle pour le diagnostic de l'IRC. Pourtant cette méthode ne peut pas être appliquée en pratique courante en raison de sa complexité, son coût et sa technicité.

Les experts américains ¹⁵ (KDOQI) et les experts français ¹⁶ (ANAES) recommandent donc l'estimation du taux de filtration glomérulaire (DFG) par la formule du MDRD à 4 variables :

$$\text{DFGe} = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

(x 1,21 pour les **sujets d'origine africaine**)

(x 0.742 pour les **femmes**)

A l'inverse du dépistage, aucun consensus n'existe sur la définition de la progression de l'IRC. Certains facteurs prédictifs ¹⁷ ont été mis en évidence comme la protéinurie, l'âge, le sexe, les comorbidités mais nous ignorons s'ils sont identiques à ceux de la population générale. Les études sur l'incidence et la progression étaient développées dans les populations sélectionnées ¹⁸⁻²¹ (diabétiques, groupe de patients au même stade d'IRC) sans être représentatives de la population générale.

Parmi les patients ayant un DFG inférieur à 60 ml/min/1.73m², une autre difficulté consiste à identifier ceux qui sont à risque élevé de développer une insuffisance rénale chronique terminale. Les observations semblent démontrer que tous les patients touchés par une IRC n'évolueront pas vers le stade terminal ²²⁻²⁵ sans que l'on connaisse tous les facteurs qui différencient progressseurs (vers le stade terminal) et non progressseurs.

Il y a donc un besoin urgent ^{21;26;27} d'identifier dans une cohorte en population générale, les patients ayant un risque élevé de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Une identification précoce de ces patients permettrait de réduire la progression en facilitant l'intervention médicale et en identifiant les personnes les plus susceptibles de bénéficier de cette intervention, et ce en précisant l'histoire naturelle de l'IRC.

Afin d'examiner la progression et d'explorer les facteurs prédictifs de progression, nous avons observé une cohorte de patients IRC issus de la 1ère cohorte française d'insuffisants rénaux chronique incidents : la cohorte EPIRAN ²⁸ (pour EPidémiologie de l'Insuffisance Rénale chronique de l'Agglomération Nancéenne).

c. Objectifs de l'étude

Notre objectif était d'identifier, au sein de la population générale, les facteurs prédictifs de progression de l'IRC vers le stade terminal, puis d'étudier la survie entre les patients définis comme progressseurs et les patients non progressseurs.

2. MATERIEL ET METHODES

a. Etude de cohorte

1) Rappels sur les études de cohorte

Les études de cohorte permettent d'identifier et d'analyser des liens entre des facteurs dits d'exposition ou facteurs de risque, de nature diverse (facteurs génétiques, biologiques, environnementaux, comportementaux, démographiques, sociaux,...) et la survenue ultérieure d'événements de santé défavorables au cours du suivi de la cohorte. En permettant d'établir des relations statistiquement significatives entre des expositions et/ou des facteurs de risque et l'apparition d'événements de santé péjoratifs, ces études permettent des recherches de type étiologiques.

Les études de cohorte sont de plusieurs types où la sélection des sujets est réalisée en fonction de l'exposition et non pas de l'issue : ce sont des études d'observation, majoritairement prospectives (étude éventuellement rétrospective réalisée sur base des dossiers médicaux, par exemple, pour évaluer les risques auxquels les sujets ont été exposés antérieurement).

Le plus souvent, un groupe de sujets exposés (à des facteurs de risque d'une maladie ou à un traitement particulier) est suivi pendant une période déterminée et comparé à un groupe contrôle non exposé.

Il n'y a pas de répartition au hasard des individus et les patients sont suivis jusqu'à l'apparition de l'issue recherchée. Il n'y a pas non plus d'intervention extérieure pour

l'exposition à des facteurs de risque (étude conforme à l'éthique) ce qui définirait une étude d'intervention.

La limite principale de ces études de cohorte est d'être difficile à utiliser pour les maladies rares, pour les échantillons de grande taille ou des suivis particulièrement longs.

Dans le cas d'études de cohortes de patients pris au début de la maladie (inception cohort en anglais), la sélection des patients se fait pour des patients qui sont à un même stade précoce de la maladie et tous dépourvus de l'issue recherchée. Elles sont particulièrement utiles pour les études de pronostic. C'est le cas de la cohorte étudiée dans cette recherche.

L'étude de cohorte la plus importante est celle de Framingham pilotée par Kannel, qui comporte un suivi de plus de 5 000 habitants de la ville de Framingham (Massachusetts, États-Unis) sur plus de 40 ans²⁹. Cette étude a débuté en 1948 et se poursuit toujours actuellement. Elle a largement contribué à la connaissance des facteurs de risque cardiovasculaire et à la démonstration de l'étiologie multifactorielle de ces maladies³⁰. Notre étude se base aussi sur une zone géographique au sein de laquelle nous étudions une maladie en particulier l'IRC, alors que la cohorte Framingham ne se limite pas à l'étude d'une seule maladie. De plus, notre étude diffère de celle de Framingham par sa durée de suivi plus réduite.

2) L'étude EPIRAN

Il s'agit d'une étude de cohorte de type inception cohort, épidémiologique, observationnelle dont la méthode a été publiée²⁸. L'objectif principal de l'étude était le calcul de l'incidence de l'IRC en population générale, l'objectif de notre étude étant un objectif ancillaire.

La communauté urbaine du Grand Nancy (figure 1) comptait 260 000 habitants selon le recensement de 2005. Tous les patients de cette communauté ayant eu une mesure de créatinine supérieure à 150 $\mu\text{mol/L}$ ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ selon MDRD) ont été inclus de façon prospective du 1/01/2004 au 30/06/2006. Les critères d'inclusion étaient :

- avoir pour la 1^{ère} fois une créatininémie supérieur au seuil de 150 $\mu\text{mol/L}$ après le 1^{er} janvier 2004 définissant le caractère incident de l'insuffisance rénale,
- avoir eu 2 dosages supérieurs à 150 $\mu\text{mol/L}$ avec un intervalle minimum de 3 mois définissant le caractère chronique de l'insuffisance rénale,
- et de vivre dans la Communauté Urbaine du Grand Nancy (CUGN, France).

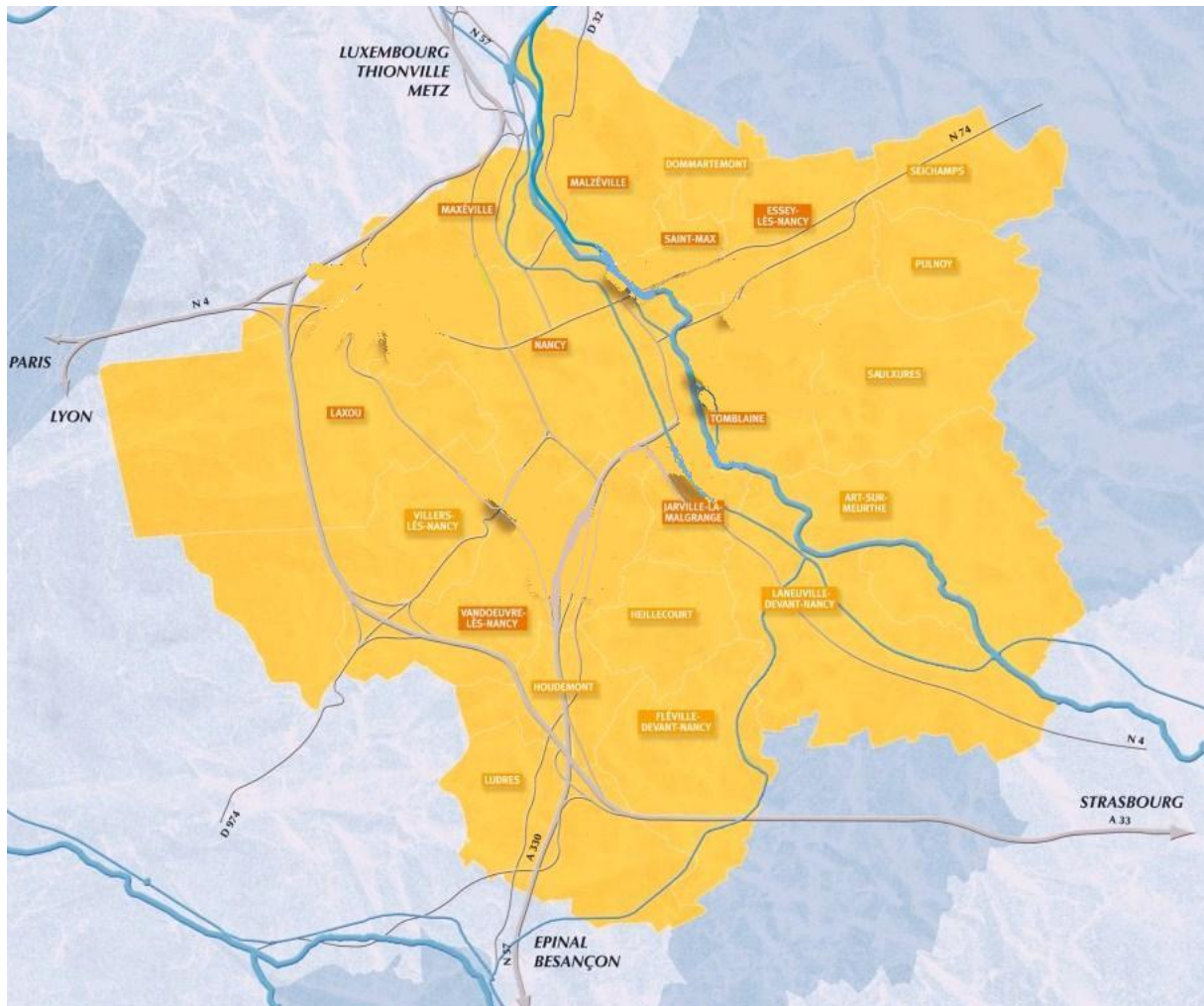


Figure 2: carte de la Communauté Urbaine du Grand Nancy regroupant différentes municipalités

Les déclarations des créatininémies sanguines supérieures au seuil défini ont été faites par l'ensemble des laboratoires de biologie médicale publics et privés de l'agglomération nancéenne, 3 laboratoires hospitaliers et 13 laboratoires privés de ville (liste en annexe et cahier d'observation de l'étude en annexe).

Pour tout nouveau patient identifié, était adressée une information individuelle par courrier l'informant de l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche

permettant de signifier son refus de participer à l'étude le cas échéant. En cas de refus, toutes les informations le concernant étaient détruites conformément à la loi ³¹.

Pour chacun de ces patients, une prise de contact avec le médecin traitant et/ou médecin prescripteur était effectuée (questionnaire en annexe) pour le recueil de renseignements cliniques, biologiques, thérapeutiques, et pour connaître le statut de prise en charge du patient par un néphrologue. Une relance des médecins était effectuée en cas de non réponse, avec une gestion régulière des données par l'équipe des attachées de recherche clinique du projet.

Les dossiers étaient alors éligibles si on confirmait le respect des critères d'inclusion et qu'on notait une absence de refus du patient.

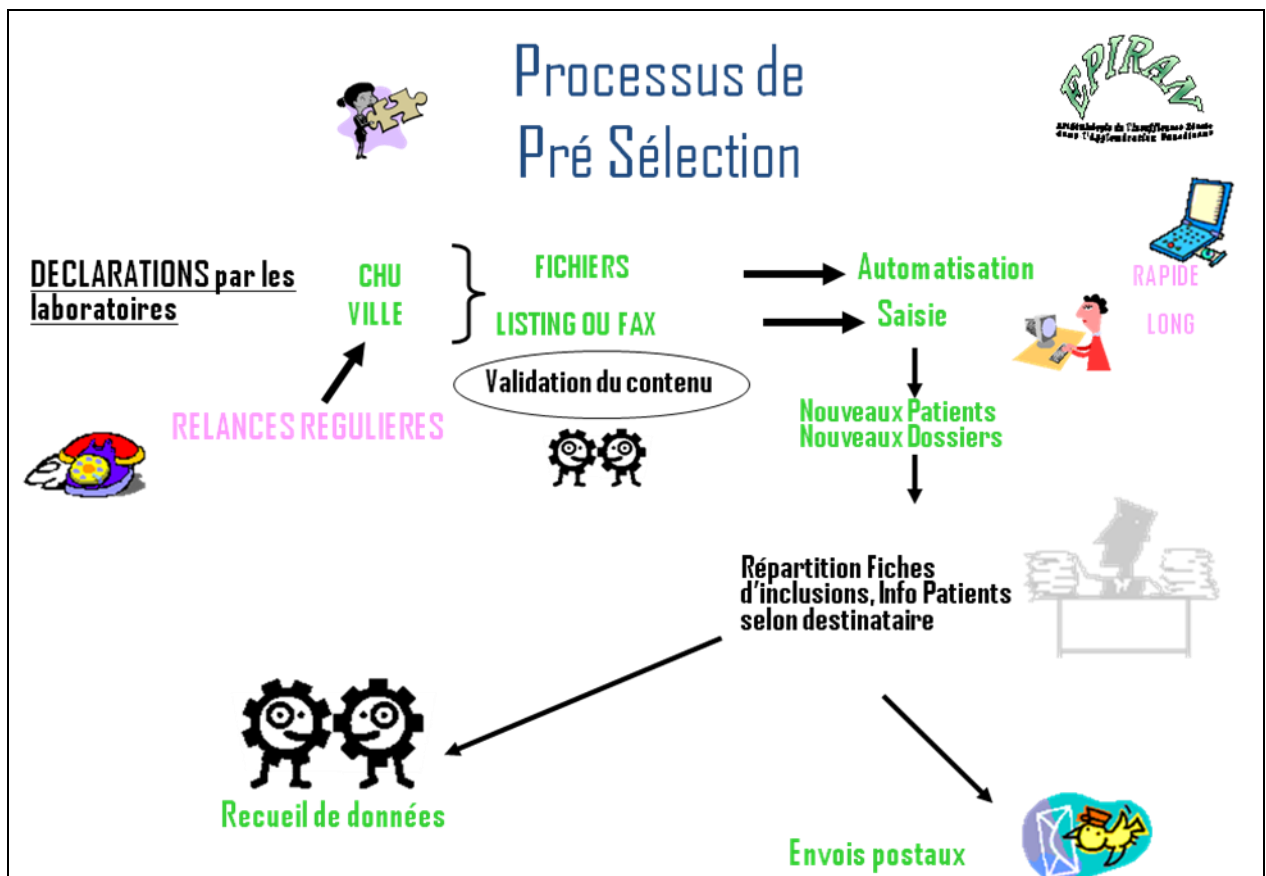


Figure 3: processus de pré-sélection des patients de la cohorte EPIRAN

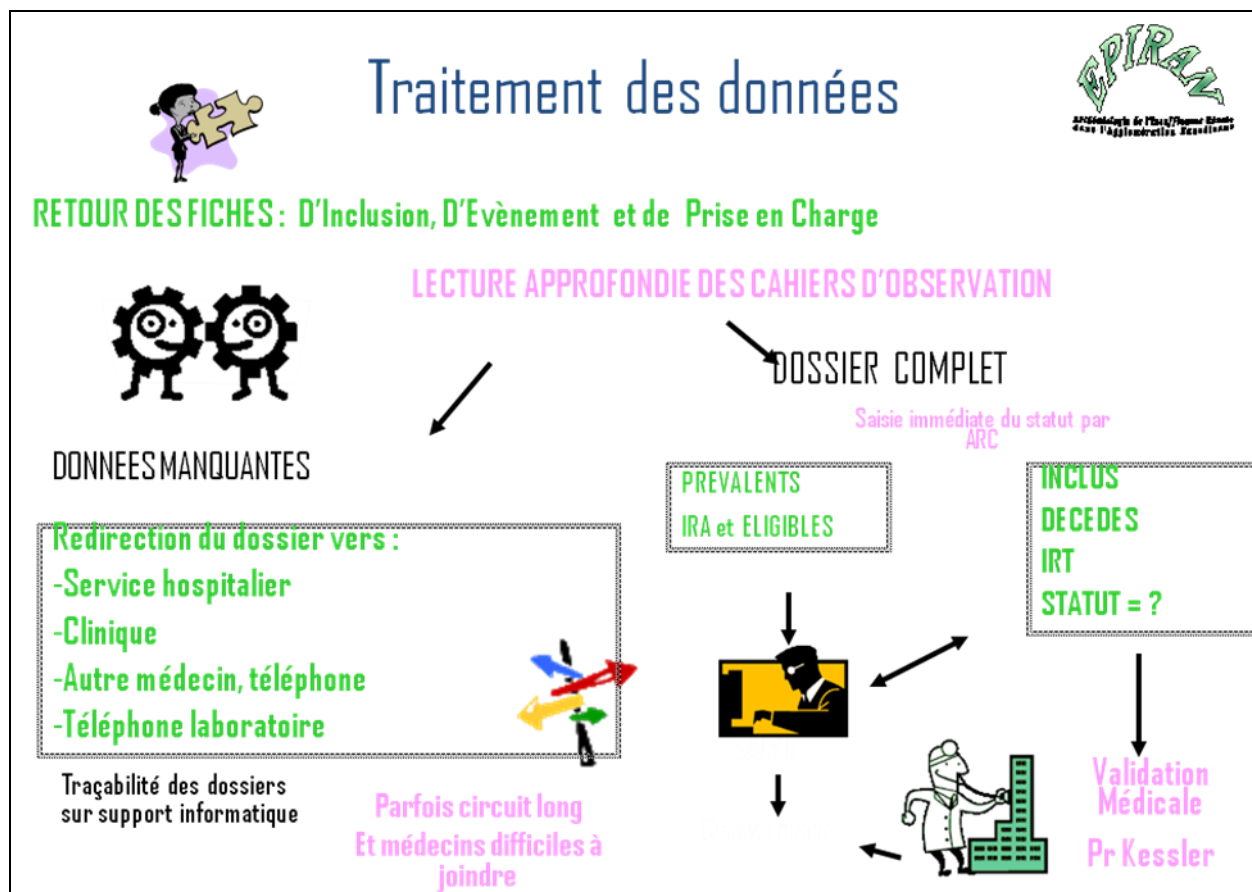


Figure 4: traitement des données des patients de la cohorte EPIRAN

Tous les dossiers des patients éligibles ont été relus par un comité d'expert (constitués de médecins épidémiologistes et de médecins néphrologues), en double aveugle, pour validation définitive et inclusion dans la cohorte.

La cohorte a été suivie jusqu'au décès du patient, jusqu'à la mise en route du traitement de suppléance, ou jusqu'au 30/06/2008. Le recueil des données cliniques, biologiques et sociodémographiques a été réalisé à l'inclusion et à 6 mois à l'aide d'un questionnaire, puis selon le rythme de dosage des créatininémies. La mise en dialyse ou la transplantation étaient connues en recoupant les données du registre REIN³². Le statut vital des patients a été vérifié auprès du CépiDC (Centre d'Epidémiologie des causes médicales de Décès). Le CépiDC recueille tous les actes de décès en France et recense les causes médicales de décès déclarées par le médecin signant la déclaration de décès ainsi que les antécédents médicaux notables pouvant être en lien ou non avec la cause présumée de décès.

Enfin une validation des données de suivi des patients inclus a été réalisée par croisement avec les fichiers de patients du service de néphrologie du CHU, et des

dossiers médicaux des néphrologues libéraux pour rechercher une prise en charge néphrologique non déclarée. Ces croisements de données ont été répétés jusqu'à la fin de la période de suivi.

Si le patient était perdu de vue par le médecin prescripteur, un contact direct a été pris avec lui pour identifier le nouveau médecin traitant.

Notre étude se différencie de la cohorte Framingham de par son mode d'inclusion. Tous les habitants de l'agglomération nancéenne n'ont pas été inclus : seuls les patients ayant réalisé un dosage de créatinine sanguine étaient éligibles. C'est-à-dire que la constitution de notre cohorte dépend de la prescription de ce dosage par les médecins de la CUGN. Il existe une sous estimation de l'incidence de l'IRC si on considère que certains habitants présentant une IRC n'auraient pas eu de dosage sanguin. Par ailleurs, n'ont été déclarés que les patients ayant une créatinine supérieure à 150 $\mu\text{mol/L}$. Ce seuil est une source de sous-estimation des patients atteints d'IRC puisque pour une personne âgée, il n'est pas nécessaire d'avoir une créatinine de plus de 150 $\mu\text{mol/L}$ pour être atteint d'IRC de stade 1 2 ou même 3.

3) Echantillonnage

L'échantillon étudié pour la progression était issu de la cohorte EPIRAN. Tous les patients de la cohorte ayant eu 3 mesures de créatinine ou plus ont été inclus dans l'étude. Ce choix a été pris pour estimer la progression sur plus de 2 points de mesures, dans le but de « lisser » au maximum la progression.

b. Aspect éthique

Cette recherche ont été réalisée et approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche (CCTIRS n ° 0247) et le Comité National Informatique et Liberté (CNIL n ° 902222), afin d'assurer la confidentialité de l'information médicale obtenue.

c. Critère de jugement : la progression de l'IRC

1) Pour l'étude des facteurs prédictifs de progression

Il n'existe à ce jour aucune définition consensuelle de la progression. Il est généralement admis qu'en l'absence de MRC, la fonction rénale décroît naturellement avec l'âge de 1 mL/min/1,73m²/an. Certains définissent donc la progression comme une dégradation de la fonction rénale supérieure à ce seuil, d'autres la définissent comme le passage d'un stade d'IRC à un autre. Après étude de la littérature, nous avons choisi d'utiliser les 3 critères les plus employés pour l'étude de la progression dans les études de recherche clinique.

La progression a été définie selon 3 critères de jugements différents ³³ :

- critère 1 : doublement de la créatininémie initiale, au diagnostic de l'insuffisance rénale sur la durée de suivi ou mise en dialyse avant la survenue du critère (**D1**),

- critère 2 : diminution de 30% du DFG initial estimé selon la formule du MDRD simplifié à 4 variables ou mise en dialyse avant la survenue du critère (**D2**),

- critère 3 : diminution de 50% du DFG initial estimé selon la même formule MDRD ou mise en dialyse avant la survenue du critère (**D3**).

La mise en dialyse des patients a été considérée comme une forme de progression de l'IRC. En effet, un patient en IRC qui débute l'hémodialyse ne peut plus progresser puisqu'il a atteint de dépendance aux traitements de suppléance, c'est aussi le stade terminal de progression de l'IRC. Ce patient mis en dialyse peut avoir été diagnostiqué trop tardivement pour avoir le temps de doubler sa créatinine (ou de diminuer de plus de 30% son MDRD initial), ne pas considérer ce patient comme progressateur ne semble pas juste en terme clinique. Dans les études de progression, les patients requérant un traitement de suppléance sont généralement considérés comme progressateurs.

Le délai de survenue de l'évènement a été calculé pour chacun des 3 critères de progression comme le délai en mois entre la date d'inclusion dans l'étude EPIRAN et

la date de survenue du critère de jugement ou la date de mise en dialyse si celle-ci survenait avant le critère de jugement.

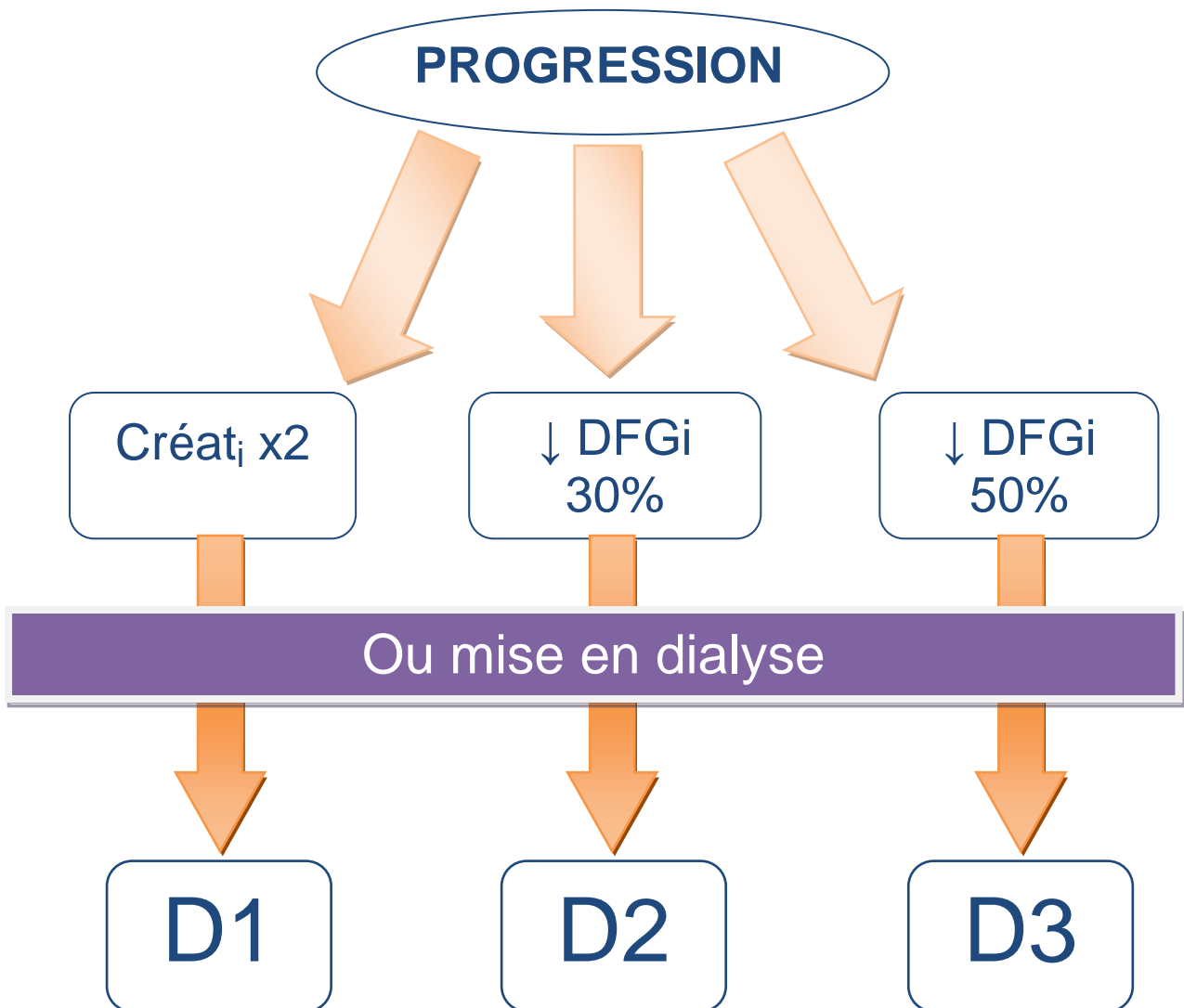


Figure 5: définition de la progression

2) Pour l'étude de la survie des patients progressseurs

Les données de décès ont été recueillies auprès du CépiDC au 1er janvier 2010. Le délai de survie pour l'ensemble des patients de l'étude a été calculé comme : le délai entre le décès et la date de point pour les patients non progressseurs, et entre le décès et la date de survenue de la progression pour les patients progressseurs.

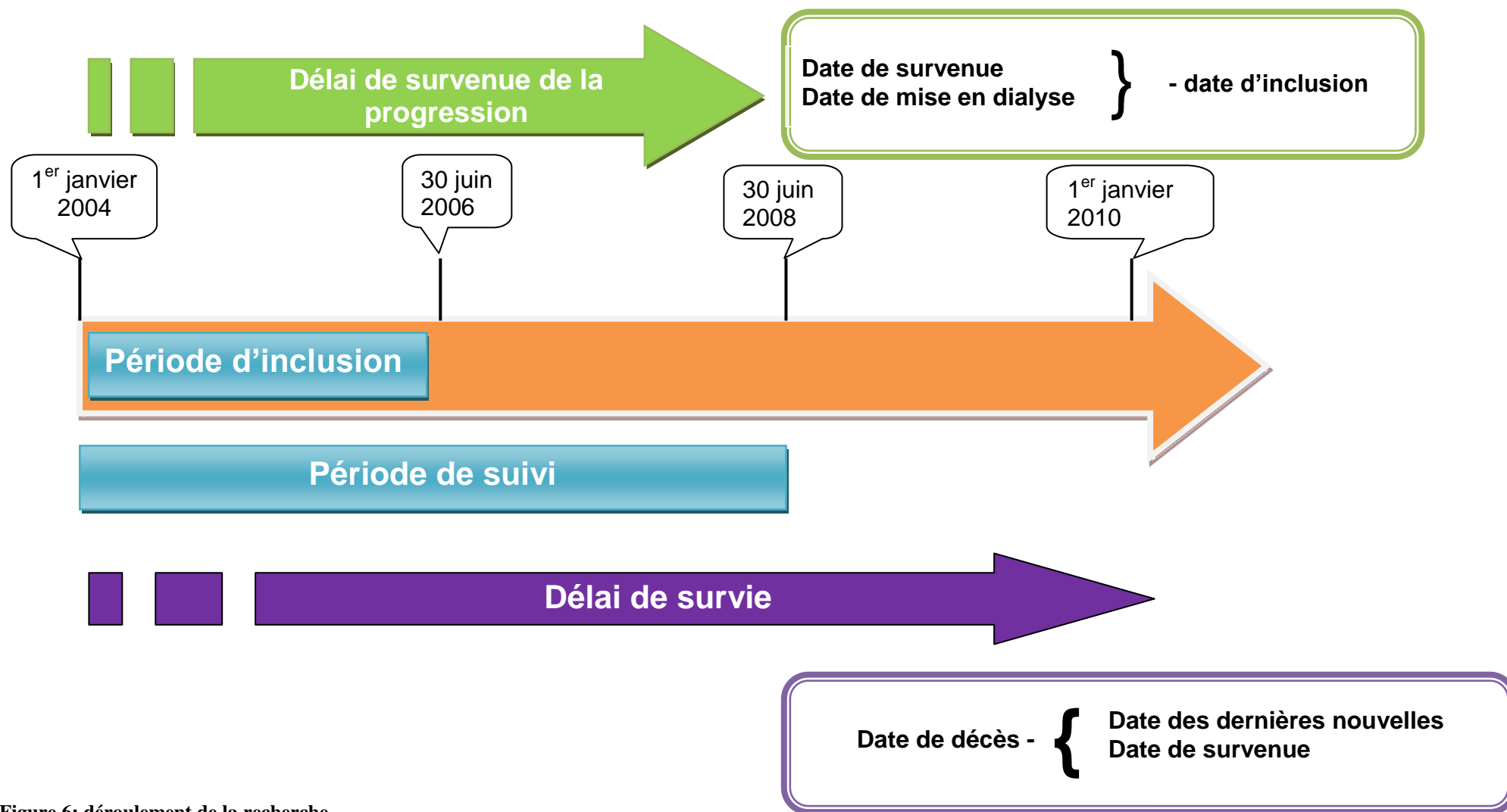


Figure 6: déroulement de la recherche

d. Plan d'analyses statistiques :

L'échantillon a été décrit par des pourcentages pour les variables catégorielles et des moyennes (+/- écart-type) pour les variables continues. L'analyse bivariée a consisté en une comparaison des patients progressseurs avec les patients non progressseurs en tenant compte de la nature qualitative ou quantitative des variables. Les variables candidates en bivariée ($p < 0.10$) ont été incluses dans le modèle multivarié (modèle de Cox) selon une procédure de sélection pas à pas ascendante. Un modèle a été réalisé pour chaque critère de jugement soit 3 modèles bivariés et 3 modèles multivariés. Le seuil de significativité a été choisi à 0,05. Nous avons recherché les interactions et nous avons testé la proportionnalité des risques.

La survie a été étudiée par un test du log Rank.

Les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel SAS (version 9.1 ; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. RESULTATS

a. Description de l'échantillon étudié

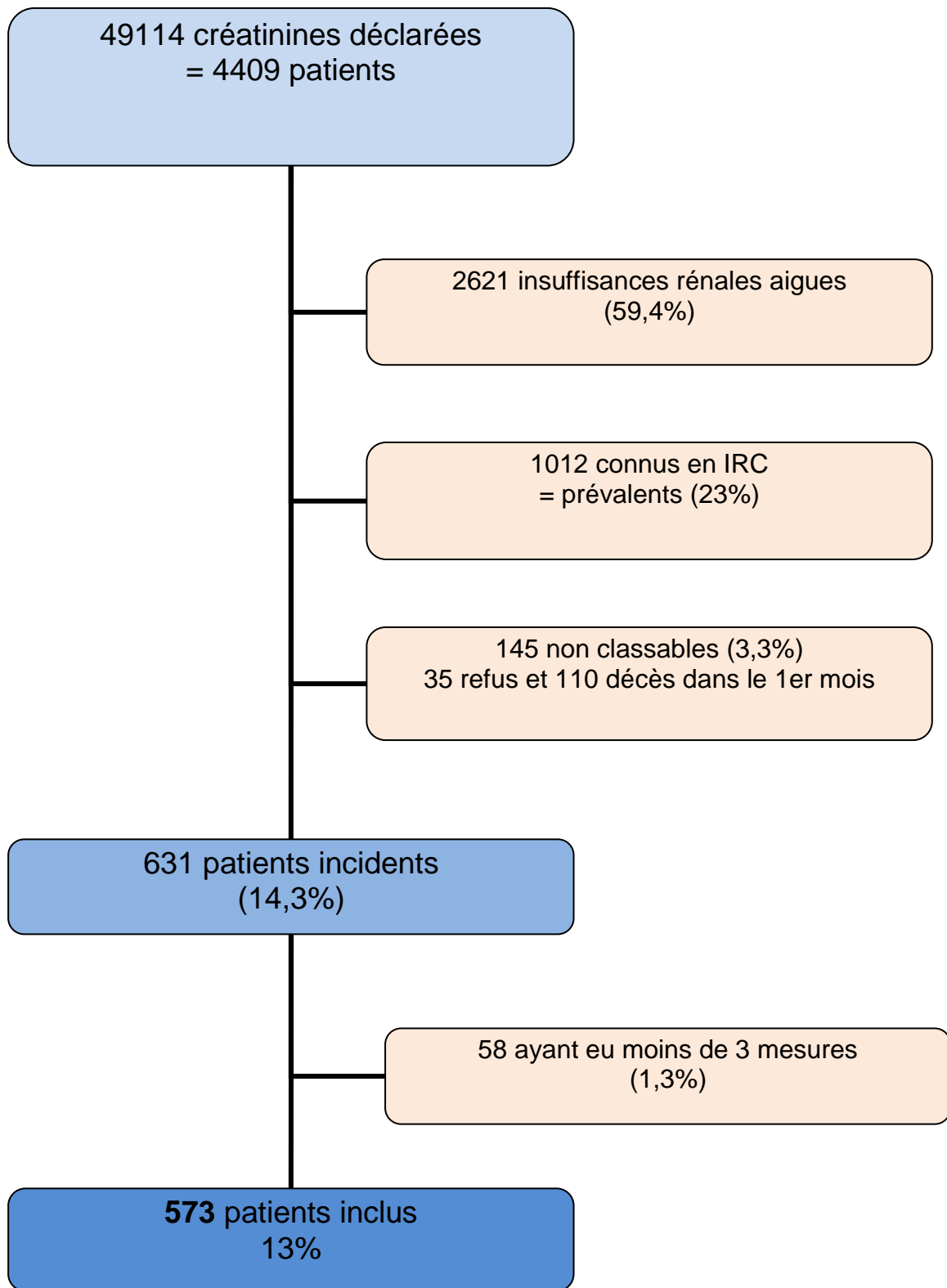


Figure 7: diagramme consort

Parmi les 631 patients inclus dans EPIRAN, 573 ont eu au moins 3 mesures de créatinine sur la durée de suivi (figure 1).

Les caractéristiques de l'échantillon à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1 avec les caractéristiques des progressseurs. L'âge moyen à l'inclusion était de 76 ans, le sexe ratio (hommes/femmes) était de 1,82. Le MDRD moyen au diagnostic était de 32 mL/mon/1,73 m² soit 189 µmol/L.

Selon D1, 22,5 % des patients (129) sont progressseurs, selon D2, 48,2% (276) et selon D3, 25,7%(147). 129 patients étaient progressseurs selon les 3 définitions.

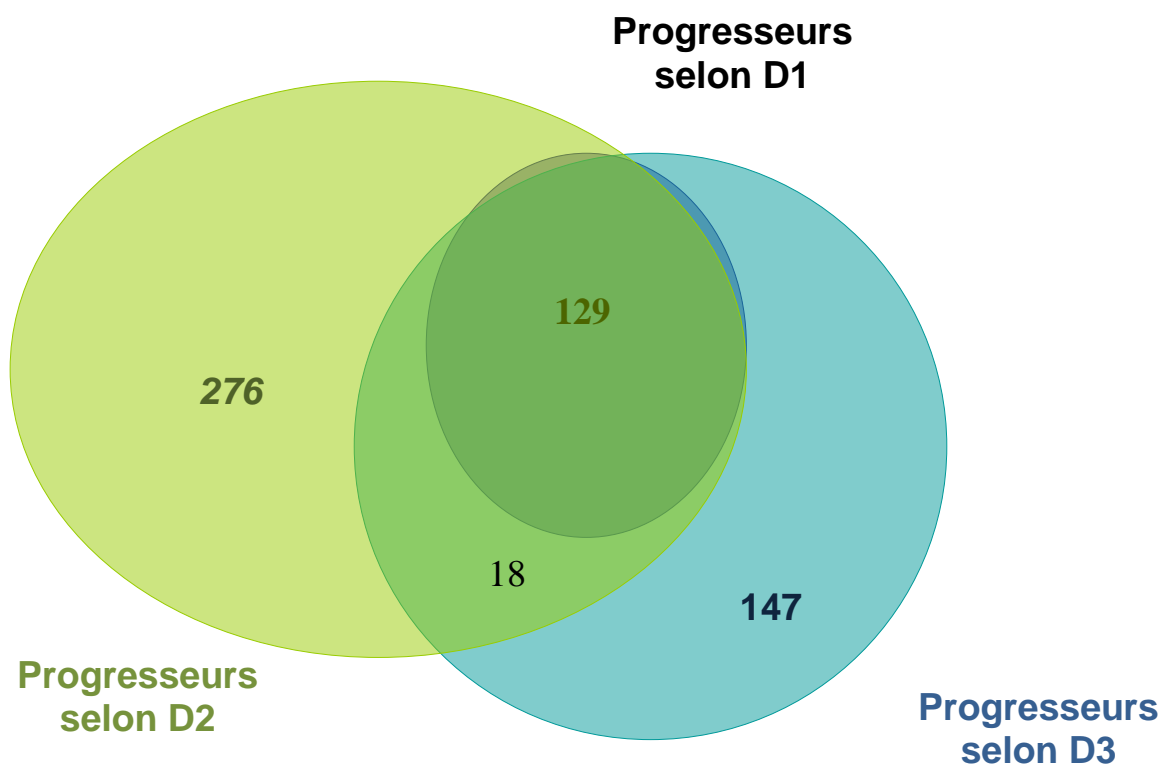


Figure 9: répartition des patients progressseurs selon les 3 définitions de la progression, nombres de patients communs aux définitions

Au cours du suivi, 221 (38,7%) patients ont été pris en charge par un néphrologue. Parmi les 87 patients connus pour être atteints d'une néoplasie, 25 étaient des tumeurs urologiques, 11 carcinomes rénaux, 10 des cancers gynécologiques, 9 des cancers hématologiques, 7 des tumeurs à localisations digestives et 25 autres types de cancers.

234 patients sont décédés au cours du suivi : 131 progressseurs selon D1, 280 progressseurs selon D2, et 151 progressseurs selon D3. 89 patients sont décédés alors qu'ils ont été pris en charge par un néphrologue.

b. Résultats des analyses

Les résultats des analyses bivariées sont résumés dans le tableau 3 pour la définition D1, 4 pour la définition D2, et 5 pour la définition D3. Les résultats des analyses multivariées sont résumés dans le tableau 6.

Les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ne sont pas associés à un risque de progression accru. Les facteurs associés à la progression selon D1 sont : l'hémoglobine et la prise en charge néphrologique (PEC). Plus l'hémoglobine initiale augmente, moins il existe un risque de progression (HR=0,89 [0,80-0,98]). La prise en charge néphrologique au cours du suivi est associée à un risque de progression de 2,56 [1,63-4,02], c'est-à-dire que ceux qui détériorent le plus rapidement leur fonction rénale sont plus souvent envoyés aux néphrologues que les autres. Le taux d'hémoglobine à l'inclusion reste significativement associé à la progression selon D2 (HR=0,90 [0,84-0,96]), avec l'âge de moins de 65 ans (HR=1,83 [1,27-2,63]).

Selon D3, les facteurs pronostics de prédiction sont l'âge de moins de 65 ans (HR=1,83 [1,18-3,03]), la prise en charge néphrologique (HR=1,93 [1,26-2,98]) et l'existence d'une néoplasie (HR=1,90 [1,19-3,02]).

Tableau 2: caractéristiques des patients à l'inclusion, caractéristiques des patients progressseurs partie 1/2

	Ensemble des patients				Progressseurs selon			Progressseurs selon			Progressseurs selon		
	N= 573				D1***=129			D2***=276			D3***=147		
	N	%/moy*	ET**	médiane	N	%/moy*	ET**	N	%/ moy*	ET*	N	%/ moy*	ET**
Créatinine en µmol/L	573	195.7	127.9	167.0	129	222,9	206.0	275	196,5	146,1	147	216,8	193,8
DFGe	573	32.0	8.7	32.7	129	31,1	10.3	276	32,4	8,8	147	31,4	10,0
30<DFGe≤60	354	61.8			78	60,5		64,9	64,9		90	61,2	
15<DFGe≤30	191	33.3			39	30,2		30,4	30,4		45	30,6	
DFGe≤15	28	4.9			12	9,3		4,7	4,7		12	8,2	
Age	573	76.2	12.9	78.0	129	72,8	13.5	276	74,9	13,0	147	73,0	14,0
âge≤65 ans	87	15.2			29	22,5		17,4	17,4		33	22,4	
65<âge≤85 ans	345	60.2			77	59,7		61,6	61,6		85	57,8	
85 ans <âge	141	24.6			23	17,8		21,0	21,0		29	19,7	
Sexe masculin	370	64.6			83	64,3		178	64,5		94	63,9	
BMI	303	27.3	5.7	26.3	72	28,3	6,1	160	27,4	6,2	82	28,2	6,3
BMI≤20	22	7.3			4	5,6		13	8,1		6	7,3	
20<BMI≤25	85	28.1			18	25,0		45	28,1		20	24,4	
25<BMI≤30 surpoids	114	37.6			25	34,7		54	33,8		27	32,9	
30<BMI obésité	82	27.1			25	34,7		48	30,0		29	35,4	
Hémoglobine g/L	389	11.9	2.1	12.0	96	11,4	1,9	207	2,0		109	11,4	2,0
HTA	370	64.6			91	70,5		186	67,4		102	69,4	

* moyenne

**écart type

*** D1= doublement de la créatinine initiale, D2= MDRD diminué de 30%, D3= MDRD diminué de 50%, DFGe débit de filtration glomérulaire estimé exprimé en mL/min/1,73m² selon la formule du MDRD à 4 variables

PEC=prise en charge néphrologique

SRAA=système rénine angiotensine aldostérone

IEC=inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II=antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Tableau 2: caractéristiques des patients à l'inclusion, caractéristiques des patients progressseurs partie 2/2

	Ensemble des patients N= 573				Progressseurs selon D1***=129			Progressseurs selon D2***=276			Progressseurs selon D3***=147		
	N	%/moy*	ET**	médiane	N	%/moy*	ET**	N	%/ moy*	ET*	N	%/ moy*	ET**
Comorbidités :													
Données manquantes	99												
Diabète	167	35.2			52	45,6		101	41,4		58	44,6	
Cardiopathie ischémique	153	32.3			37	32,5		39	33,2		42	32,3	
Insuffisance cardiaque	111	23.4			81	21,9		81	70,5		92	70,8	
Accident vasculaire cérébral	39	8.2			25	10,5		172	25,8		27	20,8	
Artériopathie	93	19.6			12	24,6		63	9,4		12	9,2	
Néoplasie	87	18.4			28	19.3		23	21,7		30	23,1	
Nombre de comorbidités	573	0.9	2.5		129	1,4	3,1	276	1,0	2,7	147	1,3	3,0
Médicaments bloqueurs du SRAA													
IEC	323	56.4			83			175	63,4		92	62,6	
ARAII	196	34.2			58			111	40,2		62	42,2	
PEC néphrologique	156	27.2			40			276	31,2		46	31,3	
	222	38.7			91	70,5		144	52,2		98	66,7	

* moyenne

**écart type

*** D1= doublement de la créatinine initiale, D2= MDRD diminué de 30%, D3= MDRD diminué de 50%, DFGe débit de filtration glomérulaire estimé exprimé en mL/min/1,73m² selon la formule du MDRD à 4 variables

PEC=prise en charge néphrologique

SRAA=système rénine angiotensine aldostérone

IEC=inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II=antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Tableau 3: résultats des analyses bivariées pour la définition D1

Variables	p	Hazard ratio [IC95%]
Sexe masculin	0,11	0,73 [0,49-1,07]
Age ≤ 65 ans / 65<âge≤85	0,86	1,05 [0,60-1,85]
85 ans< âge / 65<âge≤85	0,05	1,56 [1,01-2,41]
diabète	0,93	1,02 [0,69-1,51]
HTA	0,17	0,73 [0,47-1,14]
hémoglobine	0,02	0,85 [0,74-0,97]
PEC néphrologique après inclusion	0,14	0,74 [0,50-1,11]
BMI	0,07	0,96 [0,92-1,00]
médicaments inhibant le SRAA	0,01	0,58 [0,39-0,86]
maladie cardio-vasculaire	0,60	0,86 [0,48-1,54]
cardiopathie ischémique	0,45	1,19 [0,76-1,85]
insuffisance cardiaque	0,12	0,7 [0,44-1,10]
néoplasie	0,01	1,92 [1,20-3,03]
15<DFG≤30 mL/min/1,73m ² / 30<DFG≤60	0,05	1,5 [1,01-2,25]
DFG<15 mL/min/1,73m ²	0,51	1,33 [0,57-3,12]
Prescription du dosage par néphrologue / médecin généraliste	0,63	1,29 [0,46-3,60]
Prescription du dosage par spécialiste en ville / médecin généraliste	0,66	1,16 [0,60-2,24]
Prescription du dosage par spécialiste hospitalier / médecin généraliste	0,99	1 [0,67-1,51]

IC intervalle de confiance au risque alpha à 5%, p seuil de significativité

DFGe débit de filtration glomérulaire estimé exprimé en mL/min/1,73m² selon la formule du MDRD à 4 variables

SRAA système rénine angiotensine aldostérone, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA II antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Tableau 4: résultats des analyses bivariées pour la définition D2

Variables	p	Hazard ratio [IC95%]
Sexe masculin	0,45	0,91 [0,71-1,16]
Age ≤ 65 ans / 65<âge≤85	0,00	1,69 [1,22-2,34]
85 ans< âge / 65<âge≤85	0,34	0,87 [0,64-1,17]
diabète	0,56	0,93 [0,72-1,20]
HTA	0,61	1,07 [0,83-1,38]
BMI	0,41	1,01 [0,98-1,04]
PEC néphrologique après inclusion	0,00	1,42 [1,12-1,81]
hémoglobine	<0,001	0,9 [0,84-0,96]
médicaments inhibant le SRAA	0,21	1,17 [0,92-1,50]
maladie cardio-vasculaire	0,37	0,84 [0,58-1,22]
cardiopathie ischémique	0,19	0,84 [0,64-1,09]
insuffisance cardiaque	0,97	0,99 [0,75-1,33]
néoplasie	0,01	1,54 [1,12-2,13]
15<DFG≤30 mL/min/1,73m ² / 30<DFG≤60	0,49	1,1 [0,84-1,42]
DFG<15 mL/min/1,73m ²	0,08	1,7 [0,94-3,06]
Prescription du dosage par néphrologue / médecin généraliste	0,02	1,99 [1,09-3,62]
Prescription du dosage par spécialiste en ville / médecin généraliste	0,19	1,37 [0,86-2,19]
Prescription du dosage par spécialiste hospitalier / médecin généraliste	<0,001	1,45 [1,12-1,87]

IC intervalle de confiance au risque alpha à 5%, p seuil de significativité

DFGe débit de filtration glomérulaire estimé exprimé en mL/min/1,73m² selon la formule du MDRD à 4 variables

SRAA système rénine angiotensine aldostérone, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA II antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Tableau 5: résultats des analyses bivariées pour la définition D3

Variables	p	Hazard ratio [IC95%]
Sexe masculin	0,50	0,89 [0,63-1,25]
Age ≤ 65 ans / 65<âge≤85	0,00	2,32 [1,53-3,52]
85 ans< âge / 65<âge≤85	0,58	0,89 [0,58-1,35]
diabète	0,33	0,84 [0,59-1,19]
HTA	0,41	1,16 [0,81-1,66]
BMI	0,15	1,03 [0,99-1,06]
PEC néphrologique après inclusion	0,00	2,46 [1,74-3,47]
hémoglobine	0,04	0,91 [0,82-0,99]
médicaments inhibant le SRAA	0,58	1,1 [0,78-1,54]
maladie cardio-vasculaire	0,90	1,03 [0,60-1,77]
cardiopathie ischémique	0,43	0,86 [0,60-1,25]
insuffisance cardiaque	0,23	1,3 [0,85-1,98]
néoplasie	0,01	1,75 [1,15-2,70]
15<DFG≤30 mL/min/1,73m ² / 30<DFG≤60	0,68	1,08 [0,75-1,54]
DFG<15 mL/min/1,73m ²	0,00	2,89 [1,50-5,60]
Prescription du dosage par néphrologue / médecin généraliste	0,01	3,43 [1,35-8,72]
Prescription du dosage par spécialiste en ville / médecin généraliste	0,06	1,76 [0,97-3,20]
Prescription du dosage par spécialiste hospitalier / médecin généraliste	0,04	1,46 [1,01-2,09]

IC intervalle de confiance au risque alpha à 5%, p seuil de significativité

DFGe débit de filtration glomérulaire estimé exprimé en mL/min/1,73m² selon la formule du MDRD à 4 variables

SRAA système rénine angiotensine aldostérone, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA II antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Tableau 6: résultats des analyses multivariées pour les définitions D1, D2 et D3

	Variables significatives	p	HR [IC95%]
D1	Hb initiale	<0,01	0,89 [0,80-0,98]
	PEC néphrologique	<0,001	2,56 [1,63-4,02]
D2	Age < 65 ans / [65-85[<0,01	1,83 [1,27-2,63]
	Hémoglobine initiale	<0,01	0,9 [0,84-0,96]
D3	Age < 65 ans/ [65-85[<0,01	1,89 [1,18-3,03]
	Néoplasie	<0,01	1,9 [1,19-3,02]
	Prise en charge néphrologique	<0,01	1,93 [1,26-2,98]

*seules les variables significatives en univariées ont été entrées dans le modèle multivarié, l'âge et le sexe ont été forcés

HR hazard ratio [IC 95%] intervalle de confiance à 95%

Résultats principaux

573 patients IRC incidents ayant eu au moins 3 mesures de créatinine

Age moyen de **76 ans**

65% d'hommes

64% d'HTA et 35% de diabète

56% traités par un médicament inhibant le SRAA

MDRD moyen au diagnostic d'IRC **32 ml/min/1,73m²** soit une créatininémie de 189 $\mu\text{mol/l}$

234 patients décédés au 1^{er} janvier 2010

22% progressseurs selon **D1** =129,

48% progressseurs selon **D2** = 276

26% progressseurs selon **D3** = 147

39% des patients pris en charge par un néphrologue

délai médian de prise en charge de 9 mois

70% des progressseurs pris en charge selon D1

52% des progressseurs pris en charge selon D2

67% des progressseurs pris en charge selon D3

Les facteurs associés à la progression étaient :

-selon D1 **la prise en charge néphrologique** (HR=2.56)

taux d'Hb initial (HR=0.89)

-selon D2 **l'âge<65 ans** (HR=1.83)

taux d'Hb initial (HR=0,9)

-selon D3 **l'âge<65 ans** (HR=1.89),

la prise en charge néphrologique (HR=1.93)

l'existence d'une néoplasie (HR=1.90)

c. Relations entre survie et progression

Sur les 573 patients de l'étude, 234 sont décédés au 1^{er} janvier 2010 :

- 131 progresseurs selon D1,
- 180 progresseurs selon D2 et
- 151 progresseurs selon D3.

La courbe de survie de l'ensemble des patients de la cohorte est présentée dans la figure 8.

Les patients progresseurs selon les critères D2 et D3 ont un risque de décéder significativement plus élevé que les patients non progresseurs alors que le résultat est à la limite de la significativité pour les patients progresseurs selon D1:

- hazard ratio_[D1]=1.35 [0.99-1.83] avec p=0.06,
- hazard ratio_[D2]=1.61 [1.24-2.15] avec p<0.001
- et hazard ratio_[D3] =1.43 [1.06-1.92] avec p=0.02.

Ces résultats sont confirmés en analyse multivariée. Les courbes de survie des patients progresseurs et non progresseurs selon chacune des définitions de la progression sont modélisées dans les figures 9, 10 et 11.

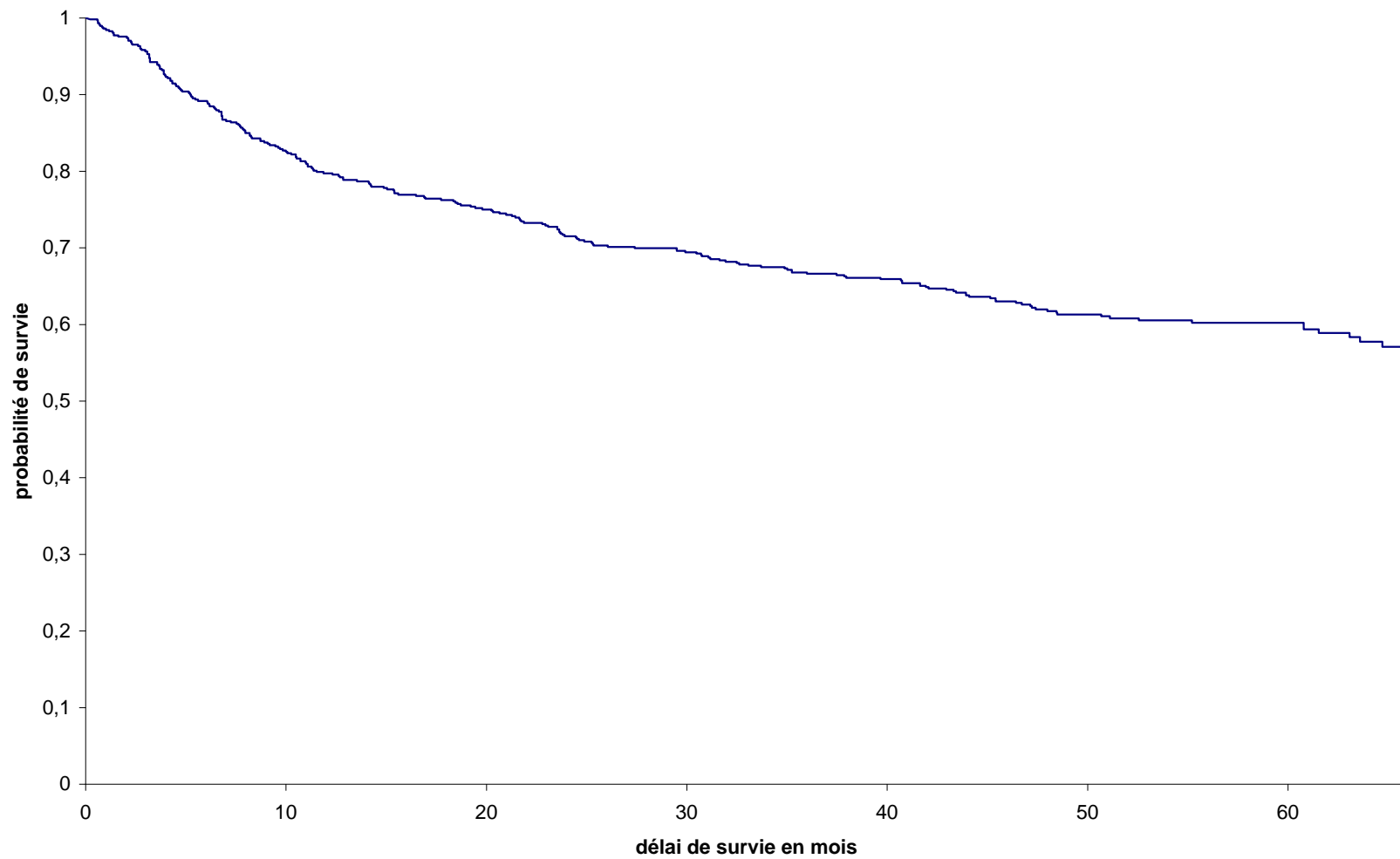


Figure 10: analyse de la survie des patients de l'étude

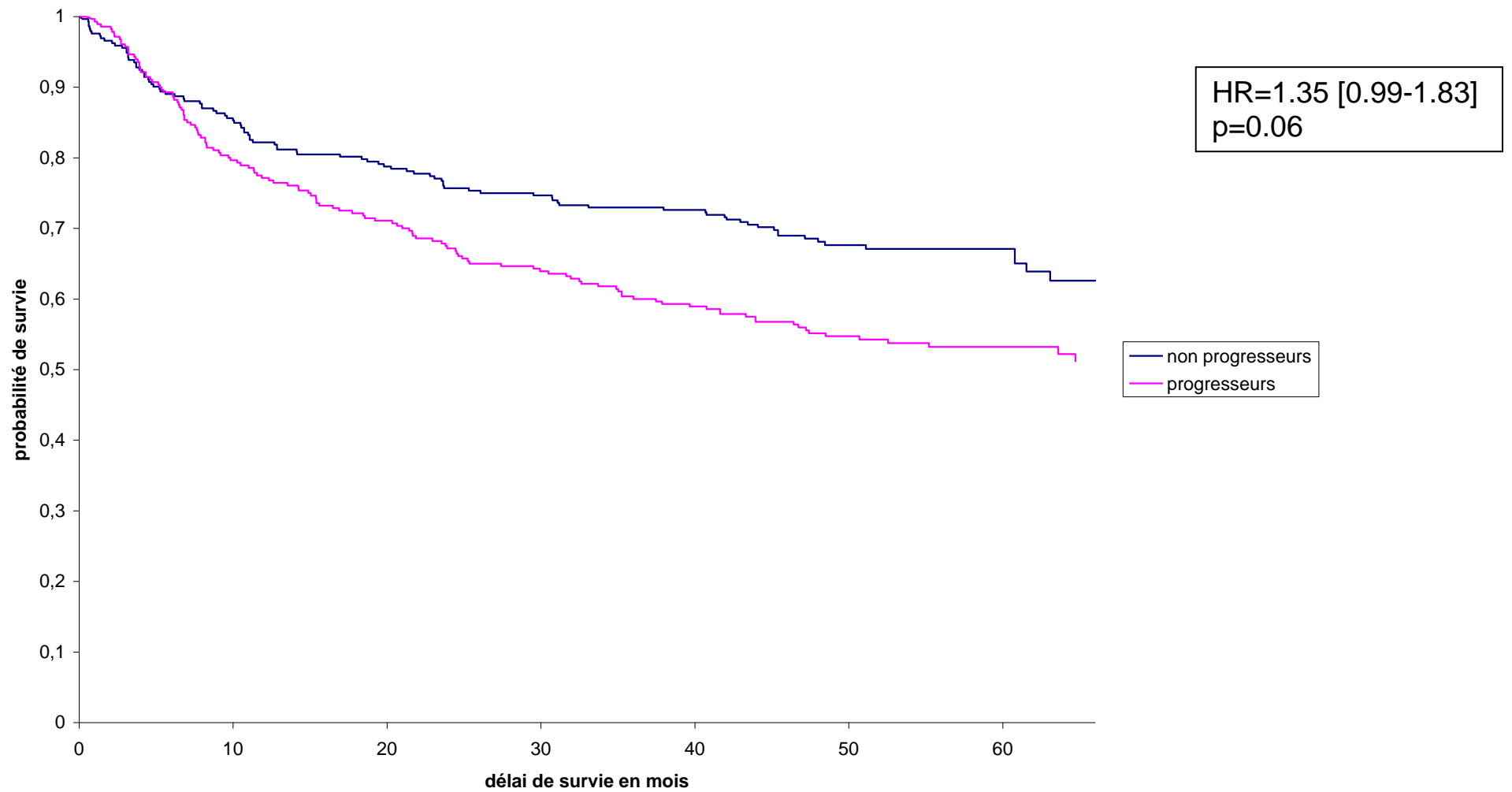


Figure 11: analyse de la survie des patients progresseurs et des patients non progresseurs selon D1

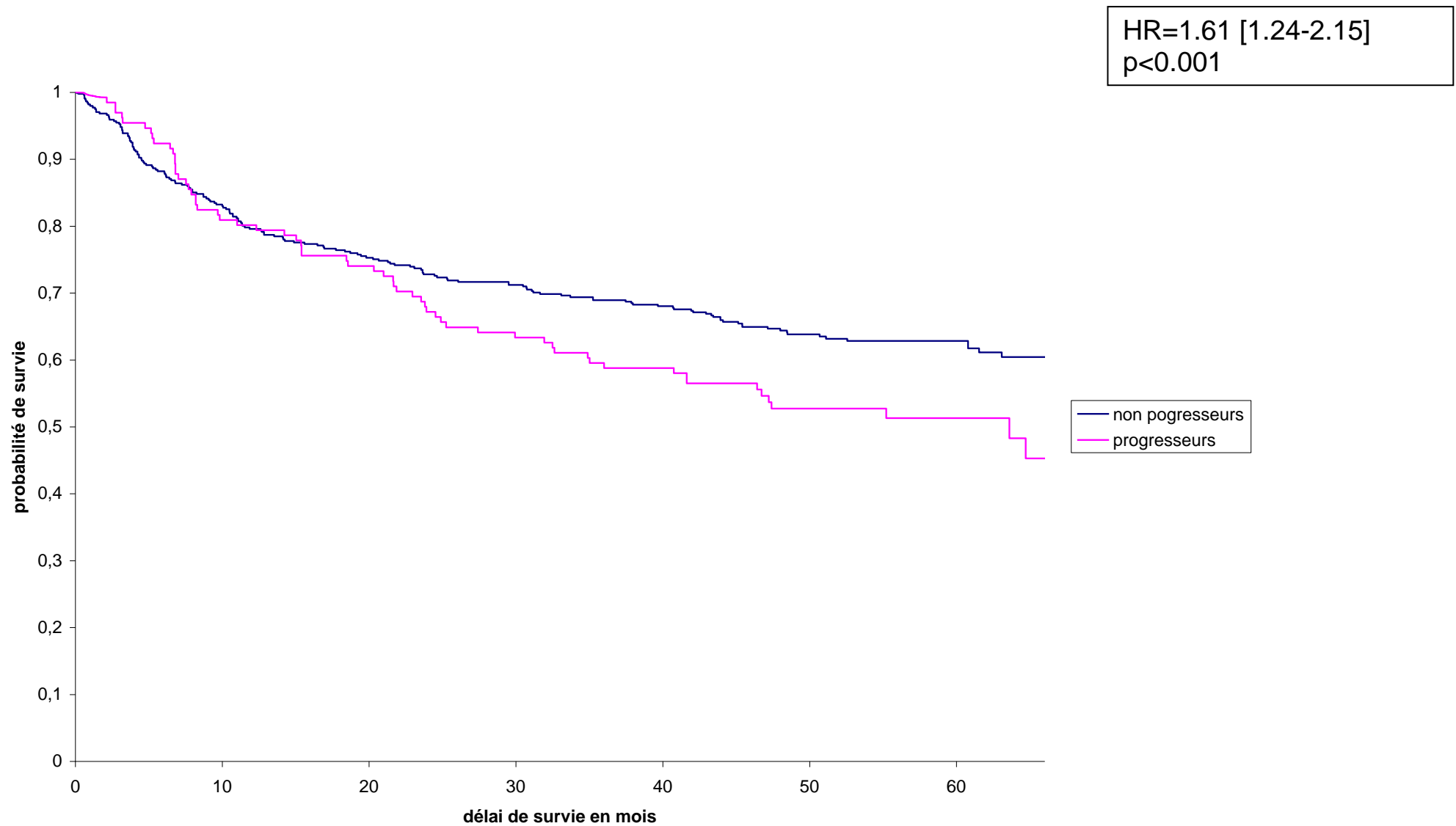


Figure 12: analyse de la survie des patients progressors et des patients non progressors selon D2

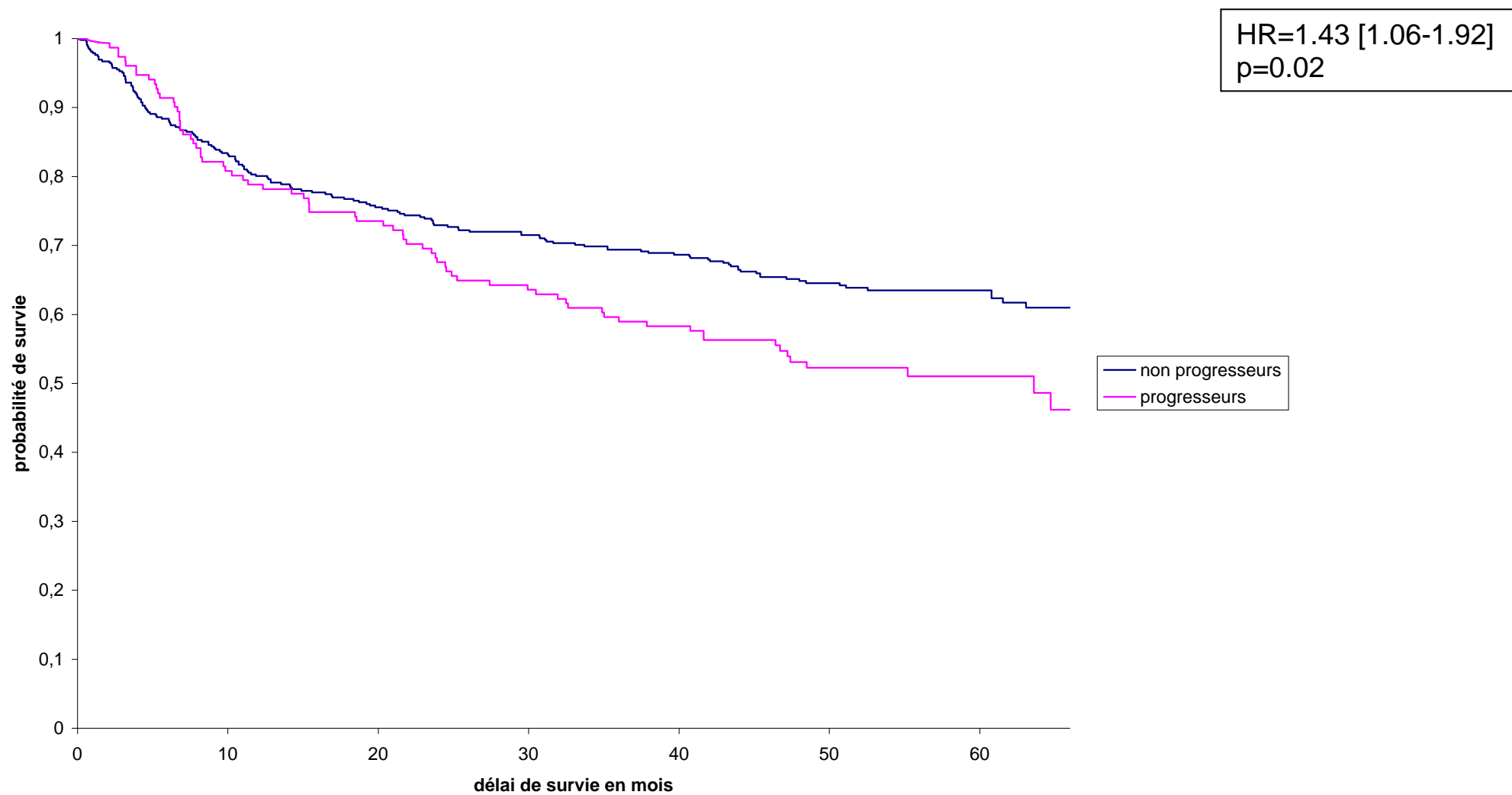


Figure 13: courbe analyse de la survie des patients progresseurs et des patients non progresseurs selon D3

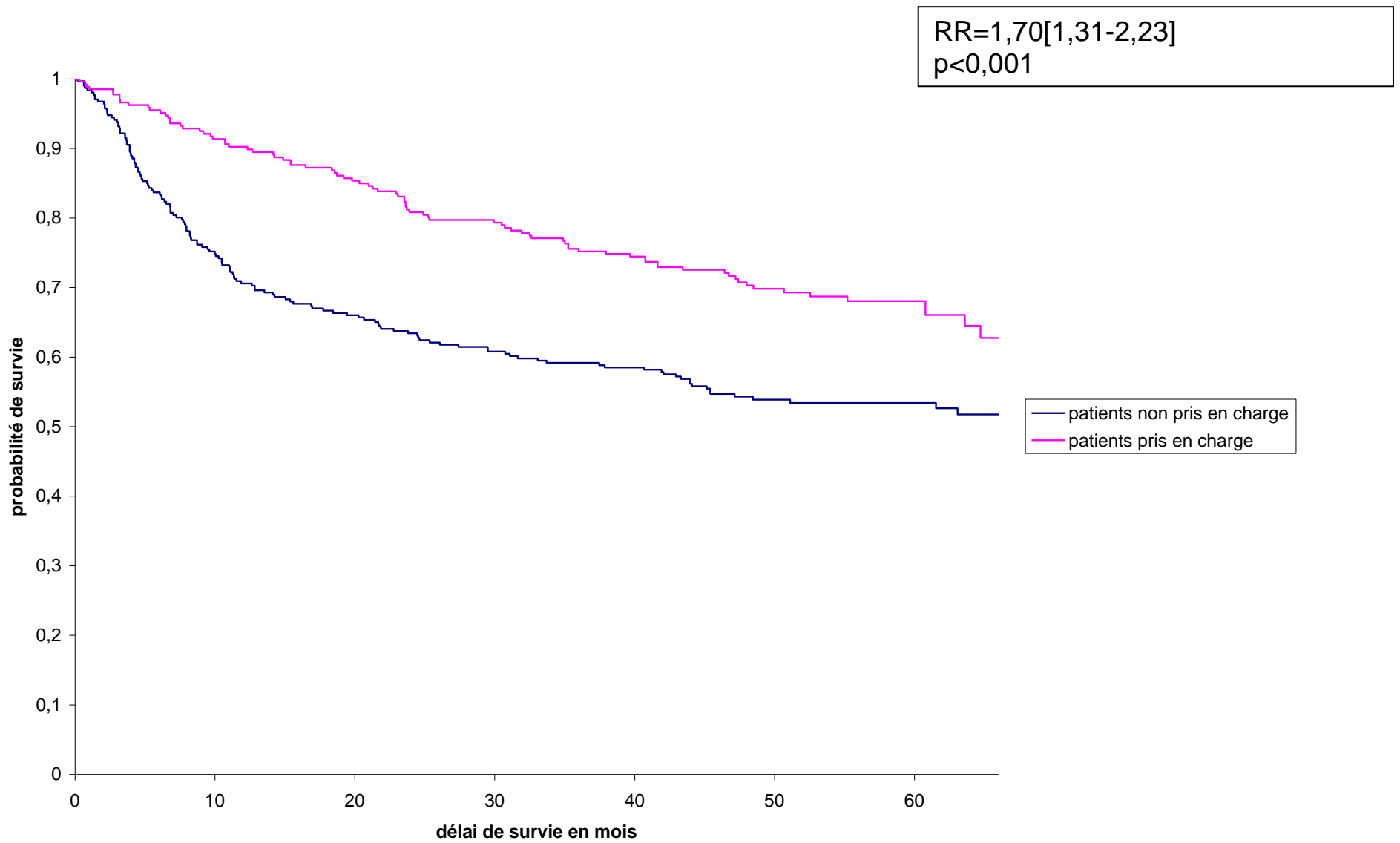


Figure 14: courbe de la survie des patients ayant eu une prise en charge néphrologique et des patients non pris en charge

40% des patients suivis sont décédés au 1^{er} janvier 2010, 89 patients décédés ont été pris en charge par un néphrologue après l'inclusion soit 15% de la cohorte.

Résultats principaux

234 patients décédés au 1^{er} janvier 2010 :

-131 décès parmi les patients progressseurs selon D1

-180 décès parmi les patients progressseurs selon D2

-151 décès parmi les patients progressseurs selon D3

Survie des progressseurs significativement moins élevée que celle des progressseurs selon les définitions D2 et D3 (tendance pour D1 non significative).

Survie des patients pris en charge significativement plus élevée que celle des patients non pris en charge

4. DISCUSSION

Selon le critère choisi, 22 à 48% des patients sont progressseurs, avec comme facteurs de risque de progression retrouvés le taux d'hémoglobine initial, un âge jeune et la prise en charge néphrologique. Nous avons choisi de définir la progression selon 3 critères différents. En effet, il n'existe aucun consensus sur la définition de la progression. Il est généralement admis que dans une population sans MRC, la fonction rénale décroît de 1 mL/min/1,73m²/an. Certains considèrent alors qu'un patient est progressseur dès que son DFGe décroît de plus d'1 mL/min/1,73m², mais ce seuil n'a jamais été validé par une étude. Nous avons pris le parti d'utiliser le DFGe selon MDRD comme le recommandent les experts²⁵, avec 2 seuils différents. Les 3 critères permettent de comparer les résultats obtenus avec des résultats globalement concordants : 4 différents critères sont retrouvés significativement associés à la progression le taux d'hémoglobine selon 2 définitions, l'âge de moins de 65 ans selon 2 définitions, la prise en charge néphrologiques selon 2 définitions. Notre choix a enfin tenu compte du niveau initial de fonction rénale : il n'est pas équivalent médicalement de perdre 10 mL/min en partant d'un DFG à 60 qu'en partant d'un DFG à 25.

Les différences entre les proportions de progressseurs selon les définitions sont liées au fait que la définition 2 est plus souple que la définition 1 et 3 : en effet les résultats trouvés selon que la progression est définie par le doublement de la créatinine initiale D1 ou comme la diminution de 50% du débit de filtration glomérulaire initial sont identiques. Alors qu'en définissant la progression comme la diminution de 30% du DFG initial (définition plus souple), on augmente de fait le nombre de patients progressseurs.

Nous avons choisi d'utiliser un modèle de Cox pour l'étude de la progression. En effet, l'étude de la progression comme variable quantitative continue (en pente de fonction rénale exprimée en mL/min/1,73m²/unité de temps), posait plusieurs problèmes.

Le premier est celui du seuil au-delà duquel on peut considérer un patient comme progressseur puisqu'il n'existe pas de définition consensuelle de la progression. Prendre arbitrairement un seuil supérieur à 5 ou à 10 mL/min/1,73m²/an sans justification scientifique n'engendrerait probablement pas les mêmes résultats statistiques et donc ne permettrait pas leur utilisation.

Le 2^e problème est celui de la forme de la courbe de l'évolution de la créatinine au cours du temps : aucune donnée en population générale ne permet de savoir si cette courbe est linéaire, gaussienne ou non. Ce d'autant plus que certains patients présentent des poussées d'insuffisance rénale aiguë sur IRC avec une courbe en dent de scie (patients en insuffisance cardiaque, patients présentant des troubles urinaires obstructifs récidivants etc.).

La modélisation selon un modèle de Cox permet de s'affranchir de la forme de la courbe de progression et c'est pour cela que nous avons choisi ce mode d'analyse. Un travail sur la modélisation de la progression serait intéressant à envisager en perspective de ce travail.

Une des forces de cette étude est d'être prospective et longitudinale : nous avons réduit l'impact de l'Insuffisance Rénale Aiguë en éliminant les cas d'IRA (60% des patients déclarés par les laboratoires). Ceci n'est pas possible dans les études de transversales ^{22;34} et limite l'utilisation des conclusions.

De plus, notre étude est réalisée en population générale : peu de données ont été acquises dans une telle population non sélectionnée ^{35;36}. L'étude réalisée par le Dr Drey à Southampton présente une méthodologie en partie identique à celle de notre étude : tous les cas de créatinines sériques de plus de 150 µmol/L persistantes après 6

mois ont été utilisés dans une étude prospective en vue d'étudier le taux d'incidence de l'IRC en population générale anglaise. L'incidence de l'IRC retrouvée et standardisée sur leur population est fréquente, de l'ordre de 1,701 par million d'habitants et par an, et plus particulièrement chez les personnes âgées. L'étude réalisée par le Dr Magnason avait pour but l'étude de la prévalence et de la progression de l'IRC en Islande, sur la base de l'étude Reykjavik qui sur la base de l'étude de Framingham recense tous les habitants de la ville de Reykjavik nés entre 1907 et 1935 depuis 1967 afin d'en étudier différentes données socio démographiques et médicales dont les dosages de créatinines sériques. Le seuil choisi dans cette étude était de 150 $\mu\text{mol/L}$ découvert pour la 1ère fois entre 1967 et 1991. Sur les 18 912 sujets de l'étude, 49 avaient une créatinine supérieure au seuil dont 41 considérés en IRC soit une prévalence estimée à 220 pour 100 000 habitants avec une prévalence plus importante parmi les hommes. Ces résultats reflètent mieux la réalité de l'IRC en amont de l'IRCT, sans biais de survie sélective ni biais de sélection. C'est-à-dire que les patients asymptomatiques qui ne seraient pas venus consulter un néphrologue ou les patients décédés avant d'avoir consulté ont pu être inclus dans l'étude du fait du recrutement en population générale. Mais seuls les patients chez qui un dosage de créatinine a été prescrit ont pu être diagnostiqués, il existe donc une sous-estimation vraisemblable de l'IRC dans notre étude.

La force d'un essai thérapeutique en recherche clinique est de permettre un suivi protocolisé avec un contrôle des événements cliniques intercurrents. En termes de résultats statistiques, la puissance est donc supérieure à celle des études observationnelles. Pourtant ces études d'essai thérapeutique ne rendent pas compte de la réalité en population générale puisque les échantillons étudiés sont des groupes de patients sélectionnés et ce biais de sélection limite l'application des résultats aux autres populations. Contrôler les événements cliniques intercurrents dans le cadre des études de progression peut permettre la recherche systématique de l'existence d'une protéinurie. L'étude EPIRAN est une étude observationnelle, ce caractère reflétant les prescriptions pratiques de dosages. Mais cela induit des difficultés à récupérer les informations de suivi à l'inverse d'un essai thérapeutique. Par exemple, la protéinurie connue pour être un autre facteur prédictif ^{17;37;38} n'a pu être étudiée par manque de prescription pour la rechercher. Dans la pratique courante en médecine de ville, la protéinurie n'est pas un signe biologique d'IRC recherché par les médecins alors qu'il

est un marqueur d'atteinte rénale important. On peut toutefois s'interroger sur la sensibilité de ce marqueur en population générale puisque son association avec un risque de progression n'a été démontrée que dans des populations sélectionnées. Notre étude permet de contribuer à la connaissance de l'histoire naturelle de l'IRC sans approche interventionnelle. Le début de l'étude coïncide avec la publication des recommandations de prise en charge par l'ANAES ⁷ précisant entre autres que « la mesure de la créatininémie (...) devrait faire partie des bilans biologiques effectués par le médecin : - après la cinquantaine, afin de repérer l'apparition d'une insuffisance rénale asymptomatique et pour le suivi des personnes hypertendues et diabétiques ». De plus ces recommandations estiment que « l'évaluation de la créatininémie selon l'âge, le sexe et le poids du malade, donne une dimension très exacte de la fonction rénale, sans recueil d'urines, l'application d'indice intégrant ces facteurs (étant) universellement recommandée ». Enfin elles insistent sur le fait d'une prise en charge précoce : « la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, dès son émergence, permet de différer, de façon très significative, la date de dialyse ou de transplantation. L'idéal serait que non seulement l'insuffisance rénale terminale, mais aussi toutes les insuffisances rénales chroniques, dès leur apparition, puissent être repérées et traitées. ». Les pratiques de prescription seraient à réévaluer soit par un audit soit par la prolongation de l'étude dans le temps avec une comparaison entre le début de l'étude et la fin de l'étude.

L'IRC est une maladie chronique, son évolution et sa progression peuvent être sur de nombreuses années. Si notre étude a le mérite d'être longitudinale, le recul n'est que de 4 ans et demi au maximum et de 2 ans au minimum. Ce délai est court pour une maladie chronique et il est vrai que la proportion des progresseurs serait augmentée si le suivi avait pu être prolongé dans le temps : de plus nombreux patients auraient alors atteint les seuils de progression définis, mais aussi beaucoup d'entre eux risquent d'être décédés (risque compétitif entre décès d'origine cardio-vasculaire et progression de l'IRC dans une population âgée).

Après une étude pilote ³⁹, il a été décidé de choisir un seuil à 150 $\mu\text{mol/l}$ pour définir l'IRC. Avec ce choix, estimer le DFG avec les formules MDRD comme il est recommandé ⁶ reste imparfait: la validation de la formule du MDRD pour les personnes âgées n'est fiable qu'à 80% ⁴⁰ parmi une population dont l'âge moyen est de 76 ans. De

plus, au début de l'étude, tous les laboratoires n'ont pas été étalonnés avec méthode Jaffe (IDMS) ⁴¹⁻⁴⁴ méthode aujourd'hui reconnue pour être la méthode de référence pour l'estimation de la fonction rénale pour la formule MDRD ^{5;42;43}. C'est-à-dire que la comparabilité des mesures n'est pas optimale, un patient pouvant avoir des dosages dans des laboratoires différents. Nous n'avons pas eu la possibilité de vérifier la corrélation des mesures en inter-laboratoires afin d'appliquer au besoin un algorithme correctif selon le lieu du dosage (lieu de chaque dosage étant connu). La variabilité des mesure induite par le non étalonnement n'est pas quantifiable et a pu conduire à des estimations de progression biaisées que ce soit en les surestimant ou en les sous-estimant. On peut toutefois penser que chez les patients ayant eu plus de 10 mesures soit près 60% de la cohorte, cette difficulté est lissée par le nombre de mesures. Ces problèmes d'étalonnage combinés à un même seuil pour les hommes et femmes pourraient conduire à des fausses conclusions. Particulièrement pour les femmes âgées qui n'ont pas la même masse musculaire que les hommes. On sait que la créatininémie est dépendante de la masse musculaire. A cela se rajoute enfin la variabilité intra-individuelle qui de la même façon n'est pas quantifiable mais propre à toute mesure biologique, avec les biais que cela peut entraîner dans l'estimation de la progression.

On constate que 40% de la cohorte a été adressée au cours du suivi à un néphrologue et que les patients référés aux néphrologues sont plus progressifs. D'autres études ^{10;11;45-47} ont prouvé le bénéfice d'une prise en charge néphrologique précoce avec une prise en charge d'autant plus efficace qu'elle était plus précoce, même si une revue récente ⁴⁸ met en doute le bénéfice économique de ces prises en charge précoces. Dans notre étude nous mettons en évidence une association inverse : ce sont les patients les plus progressifs qui sont adressés aux néphrologues ce qui témoigne d'une bonne décision de la part des médecins les prenant en charge. Les médecins adresseurs respectent donc les recommandations de prise en charge édictées par l'ANAES. Le délai médian entre le diagnostic et la prise en charge néphrologique est de 9 mois. Les patients adressés aux néphrologues étant les plus progressifs, une amélioration de ce délai serait bénéfique pour ralentir la progression par la néphroprotection et pourrait s'intégrer dans le cadre d'une action de réseau.

Le lien entre hémoglobine et progression serait en faveur d'un effet péjoratif de l'anémie sur la progression de l'IRC. Ce résultat est corrélé à celui de l'étude RENAAL

(Reduction of Endpoints in Non-insulin) ⁴⁹ . L'étude RENAAL est un essai multinational et multicentrique, à double insu, d'essai thérapeutique regroupant 1 513 patients au total âgés de 31 à 70 ans, ayant reçu un diagnostic de diabète de type 2 et souffrant d'une maladie du rein confirmée ainsi que d'hypertension ou non. Les patients ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, le premier à qui on administrait COZAAR® et l'autre, un placebo. L'objectif principal était de déterminer l'effet du losartan sur l'évolution de la maladie rénale en fonction du délai nécessaire pour que la créatininémie double, pour que le sujet présente une IRCT ou qu'il en meure. L'étude de l'anémie étant un objectif secondaire de l'étude. Les patients avec une hémoglobine inférieure à 11.2 avaient un hazard ratio à 4.22 de progresser par rapport au groupe de patients ayant une hémoglobine supérieure à 13.82, ceux ayant une hémoglobine entre 11,2 et 12,4 un hazard ratio à 2,54 et enfin ceux avec une hémoglobine entre 12,5 et 13,8 un hazard ratio à 2,36.

Si l'étude RENAAL retrouve un lien entre anémie et progression mais ce résultat est en contradiction avec d'autres études telles que l'étude CREATE ⁵⁰ qui elle retrouve un lien entre augmentation de l'hémoglobine et progression de l'IRC. L'étude européenne CREATE a été menée dans 94 centres, chez 603 patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 3 ou 4. Ces patients présentaient une anémie moyenne à modérée (11-12,5 g/dL). Deux groupes randomisés ont été constitués en ouvert. Dans le premier groupe, les patients ont été traités par érythropoïétine bêta sitôt après randomisation, pour atteindre l'intervalle de 13-15 g/dL d'hémoglobine. Dans le second groupe, le traitement n'a été instauré qu'une fois franchi le seuil de 10,5 g/dL, et pour atteindre l'intervalle 10,5-11,5g/dL. Le traitement a été instauré à la dose de 2000 UI, et ajusté graduellement pour atteindre l'intervalle cible. Le critère de jugement primaire associe huit événements cardiovasculaires : mort subite, IDM, IC aiguë, AVC, AIT, angine de poitrine nécessitant une hospitalisation > 24 h, complication de maladie vasculaire périphérique (amputation ou nécrose), arythmie nécessitant une hospitalisation > 24 h). Durant un suivi de 3 ans en moyenne, la correction complète ou partielle de l'anémie n'a pas significativement modifié la fréquence de ces événements (58 dans le premier groupe vs 47, p = 0,20). La filtration glomérulaire a diminué de manière équivalente.

Ce lien reste extrêmement controversé ^{24;51} . Dans une dernière étude récente ⁵² réalisée en Australie chez des personnes âgées, la présence d'un DFG de moins de 60mL/min/1,73m² est fréquente alors que la présence d'une anémie associée à l'IRC n'est retrouvée que dans un petit sous-groupe, c'est-à-dire que plus les personnes

étaient âgées moins on constatait d'anémie associée à l'IRC suggérant une maladie rénale cliniquement non significative.

On ne peut de plus pas exclure l'existence d'un facteur confondant agissant à la fois sur la progression de l'IRC et sur l'anémie, les études observationnelles ne pouvant pas permettre l'étude de la causalité entre les facteurs mais seulement leurs associations statistiques. Notre étude ne nous permet pas d'étudier la relation entre traitement de l'anémie par agent stimulant l'érythropoïèse et progression de l'IRC du fait d'un faible nombre de patients bénéficiant de ce traitement.

Enfin l'existence d'une néoplasie est un facteur lié à la progression selon D3. La littérature sur ce lien est pauvre : seule la progression après néoplasie rénale a été étudiée et quelques petites études ont étudié l'incidence de l'IRC au sein d'une population de cancéreux sans étudier secondairement la progression de celle-ci^{53;54}. On s'est beaucoup intéressé sur la relation entre cancer et rein mais sans étude des autres relations comme la relation cancer-progression de l'IRC. Ce lien mériterait donc d'autres études dans le but d'une prise en charge coordonnée entre cancérologues et néphrologues, en particulier pour l'adaptation des thérapeutiques anti-cancéreuses selon l'évolution de la fonction rénale. Il serait par ailleurs intéressant d'étudier le type de cancer les plus pourvoyeurs de progression de l'IRC, le sous-groupe de cancéreux dans notre étude étant trop faible pour conclure à un lien entre progression et type de néoplasie. Certains cancers peuvent avoir une influence directe sur la fonction rénale comme les tumeurs urologiques et gynécologiques par obstruction des voies urinaires, les tumeurs rénales après néphrectomie, mais aussi les hémopathies malignes pouvant donner une atteinte rénale propre (tubulopathie myélomateuse par exemple). Enfin certains types de cancers peuvent donner des atteintes glomérulaires dans le cadre de syndrome paranéoplasique.

Les progresseurs ont une survie significativement inférieure (risque relatif de décès des progresseurs respectivement à 1,35 , 1,61 et 1,43) à celle des non progresseurs quelque soit la définition de la progression choisie. La survie des patients progresseurs est donc plus faible que celle des patients non progresseurs dans notre cohorte. Il est admis que les patients en IRC sont à haut risque cardio-vasculaire^{55;56} et qu'à ce titre ils doivent bénéficier de mesures de prévention ainsi que d'une surveillance rapprochée. Au sein de cette population déjà à risque cardio-vasculaire élevé, les

patients progressseurs auraient un risque majoré de décès selon les résultats de notre étude. Ce résultat est nouveau et doit être approfondi par l'étude secondaire des causes de décès. Ces patients progressseurs seraient donc encore plus susceptibles de bénéficier d'actions de dépistage de ces pathologies cardio-vasculaires ainsi que d'actions de prévention secondaire (régime, activité physique, anti-cholestérolémiants, anti-aggrégants plaquettaires etc.) dans le but d'améliorer leur espérance de vie.

Ce résultat dans notre étude se confirme avec l'analyse de la survie des patients pris en charge versus celles des patients non pris en charge : les patients ayant bénéficié d'une prise en charge néphrologique ont un risque de décès significativement moins élevé que les patients qui n'ont pas été pris en charge. Les mesures thérapeutiques, médicamenteuses ou non, l'éducation et l'information du patient qui peuvent être délivrées au cours de consultation auprès d'un néphrologue semblent donc bénéfiques sur le plan de la survie. Ainsi, notre résultat corrobore le bénéfice d'une néphroprotection et d'une prise en charge précoce donc d'un diagnostic précoce.

5. CONCLUSION

Les facteurs significativement associés à la progression dans cette étude observationnelle réalisée en population générale sont la présence d'une anémie à la découverte de l'IRC, un âge inférieur à 65 ans, la présence d'une néoplasie et la prise en charge néphrologique au cours du suivi de ces patients.

La progression est par ailleurs associée à une augmentation du risque de décès, et ce au sein d'une population déjà à haut risque cardio-vasculaire pour laquelle un plan de santé publique a été décidé par le gouvernement français. La prise en charge néphrologique est associée à une meilleure survie chez ces patients en IRC. Une identification précoce de ces patients au sein des patients IRC semble donc nécessaire afin d'optimiser leur prise en charge, de ralentir la progression par des mesures de néphroprotection et par là de diminuer leur mortalité..

6. PERSPECTIVES

- ✓ Définir la progression de l'IRC
- ✓ Développer des études de cohorte en population générale de durée plus longue pour la connaissance de l'histoire naturelle de l'IRC
- ✓ Développer l'identification précoce des patients IRC et des patients progressseurs
- ✓ Développer des actions de prévention des facteurs modifiables telles que la correction de l'anémie
- ✓ Diminuer la morbi-mortalité liée aux complications de l'IRC et des maladies cardio-vasculaires
- ✓ Optimiser la prise en charge pour un meilleur accès aux traitements de suppléance dont la greffe pré-emptive
- ✓ Diminuer les dépenses de santé liées à la PEC des patients IRCT par le contrôle de la progression de la MRC

7. LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1: différentes formules existantes pour l'évaluation de la clairance rénale à partir de la créatinine sanguine	17
Figure 2: carte de la Communauté Urbaine du Grand Nancy regroupant différentes municipalités	23
Figure 3: processus de pré-sélection des patients de la cohorte EPIRAN.....	24
Figure 4: traitement des données des patients de la cohorte EPIRAN	25
Figure 5: définition de la progression	28
Figure 6: déroulement de la recherche	30
Figure 10: analyse de la survie des patients de l'étude	43
Figure 11: analyse de la survie des patients progressseurs et des patients non progressseurs selon D1	44
Figure 12: analyse de la survie des patients progressseurs et des patients non progressseurs selon D2.....	45
Figure 13: courbe analyse de la survie des patients progressseurs et des patients non progressseurs selon D3.....	46
Figure 14: courbe de la survie des patients ayant eu une prise en charge néphrologique et des patients non pris en charge	47

8. GLOSSAIRE

IRC Insuffisance Rénale Chronique

IRCT Insuffisance Rénale Chronique Terminale

MRC Maladie Rénale Chronique

DFG Débit de Filtration Glomérulaire

DFGe Débit de Filtration Glomérulaire Estimé

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

KDOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

CépiDC Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès

ANAES Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

HAS Haute Autorité de Santé

CUGN Communauté Urbaine du Grand Nancy

RR risque relatif

HR hazard ratio

9. BIBLIOGRAPHIE

1. kouchner, B. Programme d'actions Insuffisance rénale chronique 2002 - 2003 - 2004. * . 22-9-2001.
Ref Type: Electronic Citation
2. Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel [en ligne] 185. 2008.
Ref Type: Electronic Citation
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
4. Levey AS, Greene T, Sarnak MJ *et al.* Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 879-888
5. rapport du controle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la creatinine. afssaps . 2010.
Ref Type: Electronic Citation
6. ANAES. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES . 2002. 29-10-2007.
Ref Type: Electronic Citation
7. ANAES. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES . 2004. 29-10-2007.
Ref Type: Electronic Citation
8. **KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.** NFK KDOQI . 2010.
Ref Type: Electronic Citation
9. Coresh J, Selvin E, Stevens LA *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047
10. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM*. 1998; 91: 727-732
11. Jungers P, Joly D, Nguyen-Khoa T *et al.* [Continued late referral of patients with chronic kidney disease. Causes, consequences, and approaches to improvement]. *Presse Med* 2006; 35: 17-22
12. Perlman RL, Kiser M, Finkelstein F *et al.* The longitudinal chronic kidney disease study: a prospective cohort study of predialysis renal failure. *Semin.Dial* 2003; 16: 418-423
13. Wright LF. Survival in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 25-28
14. haut comite de sante publique. Journal officiel [en ligne] . 2010.

Ref Type: Electronic Citation

15. Levey AS, Coresh J, Balk E *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern.Med* 2003; 139: 137-147

16. société de néphrologie. Nephrol Ther. 2010.

Ref Type: Electronic Citation

17. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; 61: 2165-2175

18. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG *et al.* Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S131-S138

19. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-1349

20. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B *et al.* Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial.Transplant.* 1996; 11: 1542-1546

21. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70: 1694-1705

22. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC *et al.* Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188

23. El Ghouli B, Elie C, Sqalli T *et al.* Nonprogressive kidney dysfunction and outcomes in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr.Soc* 2009; 57: 2217-2223

24. Singh AK. Does correction of anemia slow the progression of chronic kidney disease? *Nat.Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 638-639

25. société de néphrologie. Néphrologie et Thérapeutique . 2009.

Ref Type: Electronic Citation

26. McClellan WM, Ramirez SP, Jurkovitz C. Screening for chronic kidney disease: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S81-S87

27. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int* 2008; 73: 1216-1219

28. Loos-Ayav C, Briancon S, Frimat L, Andre JL, Kessler M. [Incidence of chronic kidney disease in general population, EPIRAN study]. *Nephrol Ther.* 2009; 5 Suppl 4: S250-S255

29. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976; 37: 269-282

30. Kannel WB, Wolf PA. Pulling it all together: changing the cardiovascular outlook. *Am Heart J* 1992; 123: 264-267
31. article R. 1121-3 du code de santé publique. code de santé publique . 2008.
Ref Type: Electronic Citation
32. Couchoud C, Stengel B, Landais P *et al.* The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial. Transplant.* 2006; 21: 411-418
33. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277
34. Castro AF, Coresh J. CKD surveillance using laboratory data from the population-based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S46-S55
35. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 677-684
36. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB *et al.* Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial. Transplant.* 2005; 20: 1799-1807
37. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303: 423-429
38. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-814
39. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am. J Kidney Dis* 2003; 42: 474-485
40. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int* 1999; 55: 1878-1884
41. Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS *et al.* Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1427-1434
42. Seronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC *et al.* [Improving the interlaboratory variation for creatinine serum assay]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004; 62: 165-175
43. Seronie-Vivien S, Pieroni L, Galteau MM *et al.* [Consequences for clinical biochemists of the modifications of the creatinine-based evaluation of glomerular filtration rate between 2005 and 2008]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008; 66: 263-268

44. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N *et al.* The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 77-83
45. Jungers P. Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2002; 17: 371-375
46. Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2000; 15 Suppl 3: 8-13
47. Lhotta K, Zoebl M, Mayer G, Kronenberg F. Late referral defined by renal function: association with morbidity and mortality. *J Nephrol* 2003; 16: 855-861
48. Black C, Sharma P, Scotland G *et al.* Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol.Assess.* 2010; 14: 1-184
49. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA *et al.* Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 761-767
50. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
51. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 101-106
52. Ferrari P, Xiao J, Ukich A, Irish A. Estimation of glomerular filtration rate: does haemoglobin discriminate between ageing and true CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1828-1833
53. Launay-Vacher V, Izzedine H, Rey JB *et al.* Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med Sci Monit.* 2004; 10: CR209-CR212
54. Dogan E, Izmirli M, Ceylan K *et al.* Incidence of renal insufficiency in cancer patients. *Adv Ther.* 2005; 22: 357-362
55. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele DM, Light RP. Competing risk factor analysis of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 569-575
56. Amaresan MS, Geetha R. Early diagnosis of CKD and its prevention. *J Assoc.Physicians India* 2008; 56: 41-46

10. ANNEXES

a. Liste des laboratoires

1) Laboratoires privés de l'agglomération

<u>ESSEY</u>	LABM Cussenot - Barthel LABM du Gremillon
<u>FROUARD</u>	LABM du Vieux Moulin LABM Bioanalys
<u>JARVILLE</u>	LABM Musquar et Herbillon
<u>LAXOU</u>	LABM Maxéville Champ le Bœuf LABM Cautain – sauvadet
<u>LUDRES</u>	LABM Anabio
<u>NANCY</u>	Laboratoire BRIGNON et associés LABM Barthel - Métaizeau LABM Aubert LABM Luporsi - Treboulsty LABM des 3 Maisons Philippe Vallee LABM Cinqualbre et Paulus LABM Paulus Valduga LABM Neumann LABM Ribon
<u>NEUVES MAISONS</u>	LABM Fresse et Barthélémy
<u>MAXEVILLE</u>	LABM Aubert
<u>ST MAX</u>	LABM Aubert
<u>ST NICOLAS</u>	LABM Zannad
<u>VANDOEUVRE</u>	LABM Aubert LABM Lamy – Chevallier LABM Collin -Pupil
<u>VILLERS LES NANCY</u>	LABM Labobio

2) Laboratoires de Biochimie du CHU de Nancy

Laboratoire de Biochimie A Brabois – Prof A NICOLAS
Laboratoire de Biochimie Hôpital Central- Prof P. NABET

b. Cahier d'observation de l'étude



**FICHE DE DECLARATION DES CREATININEMIES
PAR LE LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE**

≥ 150 µmol/l (17 mg/l) : + de 15 ans
≥ 133 µmol/l (15 mg/l) : enfants de 10 à 15 ans
≥ 88 µmol/l (10 mg/l) : enfants de 2 à 10 ans
≥ 62 µmol/l (07 mg/l) : enfants de 0 à 2 ans

N° de Déclaration

Fax Vert : 0800881351

Cachet Laboratoire

Nom patronymique du patient :

Nom marital du patient: Prénom:

Nom du tuteur légal : Prénom:

Date de naissance : / / Sexe (M / F): /

Adresse :

Code postal / / ville

Numéro sécurité sociale : / / non disponible ☐

Nom prénom et adresse (ou service) du médecin prescripteur (et evt du med. traitant)

Créatininémie :

Date du dosage / /

Résultat : / / mg/l ou / / µmol/l

Poids (kg) : / / Taille (cm) : / /

Ou clairance calculée : / / ml/min

Dosage antérieur de la créatininémie disponible

Oui ☐

Non ☐

Si Oui, merci d'indiquer les 3 plus récentes

Dates

Résultats

/ / mg/l ou / / µmol/l

/ / mg/l ou / / µmol/l

/ / mg/l ou / / µmol/l

Le patient est-il dialysé chronique?

Oui ☐

Non ☐

Le patient est-il transplanté?

Oui ☐

Non ☐

Epidémiologie Evaluation Cliniques
C.O. N°34 -
54035 Nancy CEDEX
Tél : 03-83-85-21-63

Néphrologie Adultes
Hôpital de Brabois-
54511 Vandœuvre
Tél : 03-83-15-31-63

Néphrologie Infantile
Brabois-Enfants
54511 Vandœuvre
Tél : 03-83-15-47-41



EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE DANS L'AGGLOMERATION NANCEIENNE

Investigateurs : Pr M. Kessler
Dr J.L. Andre
Pr S. Briançon
A.R.C. : Mme C. Macel
Tel. Secrétariat : 03-83-85-21-63
Fax N° vert : 08-00-88-13-51

Nancy, le

Docteur «Prenom» «NomMed»
«Adr1Med»
«Adr2Med»
«CpMed» «VilleMed»

Mon cher Confrère,

Vous avez prescrit à votre patient, Monsieur Pierre Durand, un dosage de créatininémie le 13.04.2003, le résultat est : 157 $\mu\text{mol/l}$.

Comme ce dosage est supérieur à 150 $\mu\text{mol/l}$, votre patient peut être inclus dans l'étude sur l'insuffisance rénale chronique menée dans la communauté urbaine du grand Nancy et pour laquelle vous avez reçu une information (courrier du 21.02.2003)

Merci de répondre le plus rapidement possible à la fiche d'Inclusion suivante et de nous la renvoyer à l'aide de l'enveloppe ci-jointe.

Sans nouvelle de votre part, Madame M., Assistante de Recherche Clinique attachée au projet, vous contactera pour vous aider dans cette démarche.

Bien confraternellement.

M. le Pr. S. BRIANCON

Mme le Pr. M. KESSLER

M. le Dr J.L. ANDRE

Epidémiologie Evaluation Cliniques
C.O. N°34 -
54035 Nancy CEDEX

Néphrologie Adultes
Hôpital de Brabois
54511 Vandœuvre

Néphrologie Infantile
Brabois-Enfants
54511 Vandœuvre



EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE DANS L'AGGLOMERATION NANCEIENNE

Investigateurs : Pr M. Kessler
Dr J.L. Andre
Pr S. Briançon
A.R.C. : Mme C. Macel
Tel. Secrétariat : 03-83-85-21-63
Fax N° vert : 08-00-88-13-51

Nancy, le

Docteur «Prenom» «NomMed»
«Adr1Med»
«Adr2Med»
«CpMed» «VilleMed»

Mon cher Confrère,

Votre patient, Monsieur P.... D....., pour lequel vous avez rempli une fiche d'Inclusion le 13.04.2003, est inclus dans notre étude depuis le 20.04.2003.

Nous souhaiterions connaître les événements survenu ces 6 derniers mois.

Merci de répondre le plus rapidement possible à la fiche d'Evénements suivante et de nous la renvoyer à l'aide de l'enveloppe ci-jointe.

Sans nouvelle de votre part, Madame M., Assistante de Recherche Clinique attachée au projet, vous contactera pour vous aider dans cette démarche.

Bien confraternellement.

M. le Pr. S. BRIANCON

Mme le Pr. M. KESSLER

M. le Dr J.L. ANDRE



Insuffisance Rénale Chronique

N° Identifiant

DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES INITIALES

--	--	--	--	--	--

Etat général	Très bon <input type="checkbox"/>	Bon <input type="checkbox"/>	Moyen <input type="checkbox"/>	Mauvais <input type="checkbox"/>
--------------	-----------------------------------	------------------------------	--------------------------------	----------------------------------

Situation Socio-familiale					
	Oui	Non		Oui	Non
Vit en institution	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vit avec conjoint, partenaire, compagnon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vit seul (aucune autre personne dans le foyer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vit avec 1 ou des membres de la famille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/> enfants <input type="checkbox"/> ascendants <input type="checkbox"/> autres		
Vit avec des personnes non citées précédemment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Activité professionnelle <input type="checkbox"/>	si réponse 1-2-3-6-7 →	CSP <input type="checkbox"/>
Profession en clair :		
1 Exerce une activité professionnelle		1 Agriculteur
2 Retraite		2 Artisan, commerçant
3 Demandeur d'emploi (ayant déjà travaillé)		3 Prof. lib., cadre sup.
4 Demandeur d'emploi (n'ayant jamais exercé d'activité professionnelle)		4 Prof. Intermédiaire
5 Etudiant		5 Employé
6 Veuf (ve) bénéficiant d'une pension		6 Ouvrier
7 Autre Inactif		7 Femme au Foyer

Syndrome oedémateux	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
---------------------	------------------------------	------------------------------

HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Année de découverte	____/____/____/____/____/____/	
Date mise en route du traitement	____/____/____/____/____/____/	
Derniers chiffres tensionnels	TAS	TAD
	____/____/____/	____/____/____/ mmHg

PROTEINURIE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Année de découverte	____/____/____/____/____/____/	
Résultat du dernier dosage	____/____/____/ , ____/____/____/ g/24h	
Date	____/____/____/____/____/____/	

Chef de service
Serge Briançon
Coordinateur CEC
Francis Guillemain

Nancy, le 5 septembre 2010

«MedTitre» «MedPren» «MedNom»
«AdMServ»
«AdMAAdr1»
«AdMAAdr2»
«AdMCP» «AdMVille»

Investigateurs
Pr M. Kessler
Pr S. Briançon
Dr J.L. Andre
Dr C.Loos Ayav

Mon cher Confrère,

**Attachée de recherche
clinique**
Catherine Macel

Une valeur anormale de la créatinine («M_1CreaGl» mg/l ou «M_1CreaMl» µmol/l)
a été trouvée pour la première fois chez votre patient
«TitrePat» «PatPren» «NomUsage» le «M_1DCreat».
Il participe donc à l'étude EPIRAN.

Secrétariat
Laetitia Robelin

Statisticien
Thomas Roederer

Nous souhaiterions connaître les évènements survenus ces 6 derniers mois.

**Gestion de base de
données**
Christophe Hember

Nous vous serions reconnaissant de remplir les 2 Fiches d'Evènements suivantes et
de nous les renvoyer à l'aide de l'enveloppe ci-jointe.

Technicien
Philippe Melchior

Sans nouvelle de votre part, Madame MACEL, Assistante de Recherche Clinique
attachée au projet, vous contactera pour vous aider dans cette démarche.

Bien confraternellement.



M. le Pr. S. BRIANCON



Mme le Pr. M. KESSLER



M. le Dr J.L. ANDRE



Chef de service
Serge Briançon
Coordinateur CEC
Francis Guillemin

Nancy, le 5 septembre 2010

Investigateurs
Pr M. Kessler
Pr S. Briançon
Dr J.L. Andre
Dr C. Loos Ayav

«MedTitre» «MedPren» «MedNom»
«AdMServ»
«AdMAAdr1»
«AdMAAdr2»
«AdMCP» «AdMville»

**Attachée de recherche
clinique**
Catherine Macel

Mon cher Confrère,

Secrétariat
Laetitia Robelin

Statisticien
Thomas Roederer

**Gestion de base de
données**
Christophe Himber

Technicien
Philippe Melchior

Une valeur anormale de la créatinine («M_1CreaGl» mg/l ou «M_1CreaMb»
µmol/l) a été trouvée pour la première fois chez votre patient
«TitrePat» «PatPren» «NomUsage» le «M_1DCreat».
Il participe donc à l'étude EPIRAN.

Nous souhaiterions connaître les événements survenus ces 6 derniers mois.

Nous vous serions reconnaissant de remplir les 2 Fiches d'Evénements suivantes et
de nous la renvoyer à l'aide de l'enveloppe ci-jointe.

Sans nouvelle de votre part, Madame M, Assistante de Recherche Clinique attachée
au projet, vous contactera pour vous aider dans cette démarche.

Bien confraternellement.

M. le Pr. S. BRIANCON

Mme le Pr. M. KESSLER

M. le Dr J.L. ANDRE



Chef de service
Serge Briançon
Coordinateur CEC
Francis Guillemin

Nancy, le 5 septembre 2010

«MedTitre» «MedPren» «MedNom»
«AdMServ»
«AdMAdr1»
«AdMAdr2»
«AdMCP» «AdMville»

Investigateurs
Pr M. Kessler
Pr S. Briançon
Dr J.L. Andre
Dr C. Loos Ayav

**Attachée de recherche
clinique**
Catherine Macel

Secrétariat
Laetitia Robelin

Statisticien
Thomas Roederer

**Gestion de base de
données**
Christophe Himber

Technicien
Philippe Melchior

Mon cher Confrère,

Une valeur anormale de la créatinine («M_1CreaGl» mg/l ou «M_1CreaMb»
µmol/l) a été trouvée pour la première fois chez votre patient
«TitrePat» «PatPren» «NomUsage» le «M_1DCreat».
Il participe donc à l'étude EPIRAN.

Nous souhaiterions connaître les événements survenus ces 6 derniers mois.

Nous vous serions reconnaissant de remplir les 2 Fiches d'Evénements suivantes et
de nous la renvoyer à l'aide de l'enveloppe ci-jointe.

Sans nouvelle de votre part, Madame MACEL, Assistante de Recherche Clinique
attachée au projet, vous contactera pour vous aider dans cette démarche.

Bien confraternellement.

M. le Pr. S. BRIANCON

Mme le Pr. M. KESSLER

M. le Dr J.L. ANDRE



Insuffisance Rénale Chronique
DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
A 6 MOIS

N° Identifiant

--	--	--	--	--	--	--

Néphrologue

Etat général	Très bon <input type="checkbox"/>	Bon <input type="checkbox"/>	Moyen <input type="checkbox"/>	Mauvais <input type="checkbox"/>
--------------	-----------------------------------	------------------------------	--------------------------------	----------------------------------

Sa Situation Matrimoniale a-t-elle changée ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Si Oui, quel changement ?			

Sa Situation professionnelle a-t-elle changée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Si Oui, quel changement ?			

Syndrome oedémateux	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
---------------------	------------------------------	------------------------------

HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Année de découverte	____/____/____/____/____	
Date mise en route du traitement	____/____/____/____/____/____/____/____/____/____	
Derniers chiffres tensionnels	TAS	TAD
	____/____/____/____	____/____/____/____/____mmHg

PROTEINURIE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Année de découverte	____/____/____/____/____	
Résultat du dernier dosage	____/____/____, ____/____/____ g/24h	
Date	____/____/____/____/____/____/____/____/____/____	



Insuffisance Rénale Chronique **DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES**

N° Identifiant

--	--	--	--	--	--

Prise en charge Néphrologique

Etat général	Très bon <input type="checkbox"/>	Bon <input type="checkbox"/>	Moyen <input type="checkbox"/>	Mauvais <input type="checkbox"/>
---------------------	-----------------------------------	------------------------------	--------------------------------	----------------------------------

Situation Socio-familiale		Oui	Non			Oui	Non
Vit en institution		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vit avec conjoint, partenaire, compagnon		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vit seul (aucune autre personne dans le foyer)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vit avec 1 ou des membres de la famille		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/> enfants <input type="checkbox"/> ascendants <input type="checkbox"/> autres			
Vit avec des personnes non citées précédemment		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Activité professionnelle	<input type="checkbox"/>	si réponse 1-2-3-6-7 →	CSP	<input type="checkbox"/>
Profession en clair :				
1 Exerce une activité professionnelle			1 Agriculteur	
2 Retraite			2 Artisan, commerçant	
3 Demandeur d'emploi (ayant déjà travaillé)			3 Prof. lib., cadre sup.	
4 Demandeur d'emploi (n'ayant jamais exercé d'activité professionnelle)			4 Prof. Intermédiaire	
5 Etudiant			5 Employé	
6 Veuf (ve) bénéficiant d'une pension			6 Ouvrier	
7 Autre Inactif			7 Femme au Foyer	

Syndrome oedémateux	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
----------------------------	------------------------------	------------------------------

HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Année de découverte	____/____/____	
Date mise en route du traitement	____/____/____	
Derniers chiffres tensionnels	TAS ____/____/____	TAD ____/____/____ mmHg

PROTEINURIE	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Année de découverte	____/____/____	
Résultat du dernier dosage	____/____, ____/____ g/24h	
Date	____/____/____	

VU

NANCY, le 31 mars 2010
Le Président de Thèse

NANCY, le 31 mars 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Mme le Professeur M. KESSLER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 12 avril 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

SUMMARY

Can progression of chronic kidney disease be predicted? A French study in the general population

Background: Progression of chronic kidney disease (CKD) can be inhibited by measures of nephroprotection yet this progression is poorly identified in the general population. The purpose of our study was to investigate disease progression in CKD patients identified in the general population.

Methods: The inclusion criteria in the EPIRAN study were: two serum creatinine assays $>150 \mu\text{mol/l}$ at a 3-month interval, CKD discovered from 01/01/2004 to 06/30/2006, residence in Nancy. For the purpose of the progression study, only patients with at least 3 creatinine assays were selected. Three definitions of progression were used: two-fold increase in creatinine (D1), 30% decline in GFR (MDRD formula) (D2) and 50% decline in GFR (D3), or onset of dialysis for all 3 definitions. The endpoint was 06/30/2008. Time to event was determined from diagnosis of CKD to progression or endpoint. A Cox model was created for each definition.

Results: Among the 631 patients included in the EPIRAN study, 573 had at least 3 creatinine assays. At diagnosis of CKD serum creatinine was $189 \pm 127.9 \mu\text{mol/l}$ and MDRD $32 \text{ ml/min/1.73m}^2$. During follow-up between 2 and 4 years 22% of patients were progressors according to D1, 48% according to D2 and 26% according to D3. 37% of patients were referred to nephrologists after the diagnosis of CKD. Factors associated with progression were: for D1, referral to nephrologists (HR=2.56) and baseline hemoglobin (HR=0.89), for D2 age <65 years (HR=1.83) and baseline hemoglobin (HR=0.9) and for D3 age <65 years (RR=1.89), referral to nephrologists (HR=1.93) and presence of neoplasia (HR=1.90).

Conclusions: Primary care physicians refer to the nephrologists patients with the greatest risk of progression. It is necessary to optimize coordination of care to limit disease progression and reduce mortality of those patients.

RESUME

Progression de l'insuffisance rénale chronique, une étude de cohorte française en population générale

Mots clés: progression, insuffisance rénale chronique (IRC), étude de cohorte, épidémiologie, facteurs prédictifs

Introduction : La progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) peut actuellement être ralentie par des mesures de néphroprotection. Pourtant cette progression reste mal connue au sein de la population générale. Notre objectif est d'étudier la progression de patients IRC incidents identifiés en population générale.

Matériel et méthode : Les critères d'inclusion dans l'étude EPIRAN étaient : avoir au moins 2 dosages de créatinine 150 $\mu\text{mol/l}$ à 3 mois d'intervalle, IRC découverte entre le 01/01/2004 et le 30/06/2006, résider dans l'agglomération nancéenne. Pour l'étude de la progression, seuls les patients avec au moins 3 dosages de créatinine ont été sélectionnés. 3 critères de jugement ont été utilisés pour étudier la progression : le doublement de la créatinine (D1), la baisse de 30% du DFG (selon MDRD) (D2) et la baisse de 50% du DFG (D3). Pour chaque critère le patient était considéré s'il était mis en dialyse avant d'atteindre le seuil de créatinine ou de MDRD retenu selon le critère. La date de point était fixée au 30/06/2008. Le délai de suivi était calculé entre la date de découverte de l'insuffisance rénale chronique et la date à laquelle le critère de progression était atteint ou la date de point. Un modèle de Cox a été réalisé pour chaque critère.

Résultats : Parmi les 631 patients inclus dans EPIRAN, 573 avaient au moins 3 mesures de créatinine. L'âge moyen était de 76 ans et 65% étaient des hommes. Le MDRD moyen au diagnostic d'IRC était de 32 ml/min et la créatininémie de 189 $\mu\text{mol/l}$. Au cours du suivi, 22% étaient progressseurs selon D1, 48% selon D2 et 26% selon D3. 37% des patients ont été pris en charge par un néphrologue après le diagnostic d'IRC (parmi les progressseurs : délai médian de 9 ; 7,6 et 5,8 mois respectivement selon D1, D2 et D3). Les facteurs associés à la progression étaient : selon D1 la prise en charge néphrologique (RR=2.56) et le taux d'Hb initial (RR=0.89), selon D2 l'âge<65 ans (RR=1.83) et le taux d'Hb initial (RR=0,9) et selon D3 l'âge<65 ans (RR=1.89), la prise en charge néphrologique (RR=1.93) et l'existence d'une néoplasie (RR=1.90).

Discussion : L'étude des facteurs prédictifs de progression de l'IRC en population générale est rendue difficile par l'absence de définition consensuelle et par le caractère observationnel d'EPIRAN. Certains facteurs de progression tels que la protéinurie ne sont pas mesurés de façon systématique.

Conclusion : Les médecins de ville adressent les patients les plus à risque de progresser vers le néphrologue. Les délais de prise en charge pourraient cependant être améliorés par une meilleure coordination entre les différents acteurs telle qu'elle peut être mise en place au sein d'un réseau.