

# Prévalence élevée de maladie rénale chronique à l'île de la Réunion, Étude Rédia (Réunion-diabète), 1999-2001

Bénédicte Stengel<sup>1</sup>, Isabelle Jausset<sup>2</sup>, José Guiserix<sup>3</sup>, Bruno Bourgeon<sup>4</sup>, Laure Papoz<sup>2</sup>, François Favier<sup>3</sup> et le groupe de l'étude Rédia (voir liste en fin d'article)

<sup>1</sup>Inserm U258, IFR69, Université Paris XI, Villejuif <sup>2</sup>Inserm U500, Montpellier  
<sup>3</sup>Hôpital Sud de la Réunion, Saint-Pierre <sup>4</sup>Hôpital Felix Guyon, Saint-Denis de la Réunion

## INTRODUCTION

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale liée au diabète ne cesse d'augmenter dans le monde [1]. Son accroissement rapide à l'île de la Réunion dans les années 1990 [2] a conduit à l'étude Rédia [3], une large enquête en population générale sur le diabète et ses complications, en particulier rénales. Elle a permis d'estimer la prévalence des maladies rénales chroniques avant le stade terminal.

## MÉTHODES

### Population

La population de l'étude Rédia, les méthodes et les taux de réponse ont été publiés [3]. En bref, 3 600 hommes et femmes (non-enceintes), âgés de 30 à 69 ans, résidant dans trois zones représentatives de l'île de la Réunion du point de vue de la répartition par âge et sexe, et selon le caractère urbain/rural de la population (Saint-Pierre, Le Tampon et Saint-André) ont été inclus entre 1999 et 2001. L'étude s'est déroulée en deux temps (figure 1). Dans un premier temps, 98 îlots d'habitations ont été tirés au sort à partir des bases de sondage de l'Insee, et toutes les personnes éligibles ont eu un examen de dépistage comportant une glycémie capillaire à jeun et un interrogatoire à domicile pour dépister un diabète (taux de réponse : 80,6 %). Dans un second temps, tous les participants non-diabétiques qui avaient eu un dépistage positif, soit une glycémie capillaire à jeun  $\geq 6.1$  mmol/l et/ou une HbA1c  $\geq 6\%$ , ainsi que ceux avec un diabète connu ont été invités à un examen en centre, le matin : respectivement 363 (58 %) et 312 (73 %) d'entre eux ont accepté. De plus, un échantillon tiré au sort de 275 personnes dépistées négatives, soit environ 1 sur 10, a été examiné. Au total, 950 personnes ont participé à cette seconde phase.

Les participants sans diabète connu ont eu une hyperglycémie provoquée à jeun avec une charge en glucose de 75 g, exceptés ceux dépistés avec une glycémie capillaire à jeun  $\geq 11.0$  mmol/l chez qui le test a été réalisé avec un repas standard comme chez

les participants avec un diabète connu. Les nouveaux cas de diabète ont été classés selon les critères de l'OMS décrits en détail par Favier et coll [3]. Au total, 426 des 950 participants ont été classés diabétiques – 312 (73 %) avec un diabète connu et 114 (27 %) avec un diabète dépisté –, 522 non-diabétiques et 2 n'ont pas pu être classés. Un consentement éclairé a été obtenu pour tous les participants.

### Information

Les données recueillies lors de l'interrogatoire à domicile incluait la date de naissance, le sexe, la zone géographique, les antécédents d'hypertension et l'indice de masse corporelle. Une protéinurie était recherchée à la bandelette.

Lors de l'examen en centre, un échantillon de sang et les urines du matin ont été recueillis. La protéinurie a été mesurée par méthode colorimétrique (Roche) sur 942 spécimens non hématuriques. La créatinine sérique a été analysée selon la méthode de Jaffé en cinétique compensée (Roche) chez 925 personnes. Au total, 411 participants avec un diabète et 509 sans diabète ont eu les deux mesures. L'albuminurie a été systématiquement mesurée par immunonéphélométrie (Dade Behring) chez tous les participants avec une protéinurie  $< 100$  mg/l, mais chez seulement la moitié de ceux avec une protéinurie  $\geq 100$  mg/l, soit respectivement 288 (68 %) et 454 (87 %) dosages disponibles chez les participants avec et sans diabète.

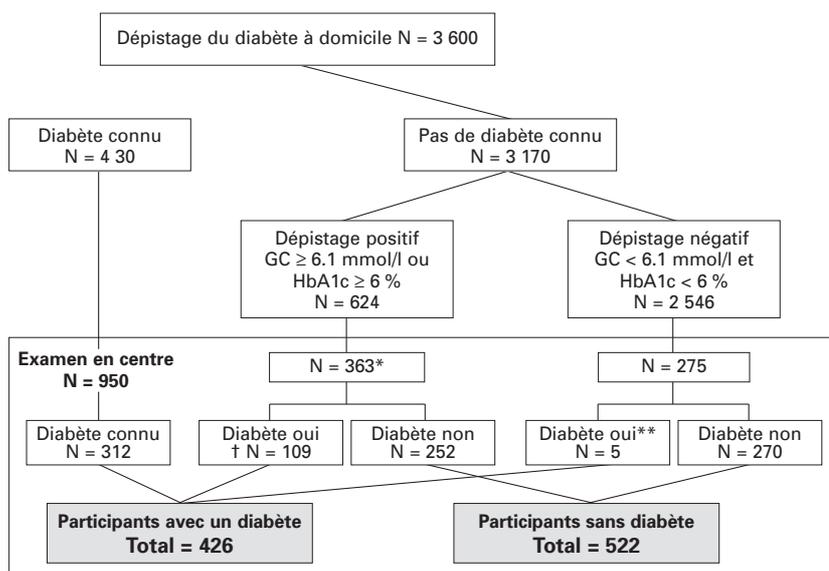
Afin de comparer ces données avec celles de l'enquête NHANES IV (*National Health and Nutrition Examination Survey*) [4], le débit de filtration glomérulaire (eDFG) a été estimé avec l'équation simplifiée élaborée dans l'essai du Modification of Diet in Renal Disease (eDFG<sub>MDRD</sub>) en appliquant un facteur correctif pour l'ethnie aux participants qui avaient déclaré être d'origine africaine (n = 52) ou Créole métisse (n = 455).<sup>5</sup> Pour la même raison, on a utilisé la classification en stade de maladie rénale chronique de la *National Kidney Foundation* [5] : stade 1 (atteinte rénale et eDFG  $\geq 90$  ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>), stade 2 (atteinte rénale et eDFG entre 60 et 89), stade 3 (eDFG entre 30 et 59), stade 4 (eDFG entre 15 et 29), stade 5 (eDFG  $< 15$  ou dialyse), en regroupant les deux derniers stades. Le DFG a également été estimé selon la formule de Cockcroft-Gault standardisée sur la surface corporelle (eDFGCG), tel que recommandé par l'Anaes (voir encadré page 195 dans ce numéro). L'atteinte rénale a été définie par la présence d'une protéinurie clinique, soit un rapport protéine/créatinine  $> 200$  mg/g, ou d'une albuminurie, soit un rapport albumine/créatinine  $\geq 30$  mg/g. Les personnes avec une protéinurie  $\leq 200$  mg/g sans mesure d'albuminurie ont été classées comme n'ayant pas d'atteinte rénale. L'insuffisance rénale chronique a été définie par un eDFG  $< 60$  ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>. Cinq personnes en dialyse, toutes avec un diabète, ont été incluses dans l'étude.

### Analyse statistique

Les caractéristiques des participants à l'examen en centre ont été comparées à celles des non participants dans chaque groupe défini par le statut diabétique au dépistage : diabète connu, dépistage positif, dépistage négatif. Les prévalences brutes de protéinurie clinique et d'insuffisance rénale chronique sont décrites selon le statut diabétique (oui/non) à l'examen en centre. La prévalence et l'intervalle de confiance à 95 % des différents stades de maladie rénale chronique ont été standardisés selon la méthode directe afin de tenir compte des taux de réponse par âge et sexe<sup>3</sup> ainsi que des taux de sondage selon le statut diabétique (figure 1). Ils ont été pondérés en utilisant la distribution par âge et sexe de la population de la Réunion au recensement de 1999 et la prévalence du diabète estimée par sexe dans Rédia, soit 17,7 % chez les hommes et 17,3 % chez les femmes [3].

Figure 1

### Constitution de l'échantillon dans l'étude Rédia, Ile de la Réunion, 1999-2001



GC : glycémie capillaire.

\* Inclut deux personnes avec statut diabétique inconnu après examen en centre.

\*\* Nouveaux cas de diabète définis soit par une glycémie capillaire ou une glycémie à 2 h  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L), ou une glycémie à 2 h  $< 200$  mg/dL, mais un glucose plasmatique ou une glycémie capillaire à jeun  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L).

## RÉSULTATS

### Description des participants à l'étude Rédia

Les caractéristiques de l'ensemble de l'échantillon figurent dans le tableau 1. Certaines d'entre elles différaient entre participants et non-participants à l'examen en centre : parmi les personnes avec un diabète connu, participants et non-participants étaient comparables sauf en ce qui concerne la zone géographique ; parmi les personnes qui avaient eu un dépistage positif, les participants étaient significativement plus âgés (51,2 vs 46,6 ans) et plus souvent des femmes (61 % vs 47 %) que les non-participants, comme parmi celles dépistées négatives (respectivement, 45,2 vs 41,0 ans et 62 % vs 56 %) ; une fois ajusté sur l'âge, le sexe et la zone géographique, ni l'hypertension artérielle traitée, ni l'indice de masse corporelle ou la protéinurie à la bandelette n'étaient liés à la participation à cet examen, excepté l'indice de masse corporelle chez les personnes dépistées négatives, plus élevé chez les participants que chez les non-participants : 25,1 vs 24,0 kg/m<sup>2</sup>.

Tableau 1

### Caractéristiques de base des 3 600 participants de l'étude Rédia, Ile de la Réunion, 1999-2001

	Moyenne (DS) or %
<b>Zone géographique</b>	
Le Tampon	28,0
St-Pierre	31,0
St-André	41,0
<b>Âge (années)</b>	45,9 (10,7)
<b>Hommes</b>	43,8
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5 (4,8)
<b>Hypertension traitée</b>	15,6
<b>Protéinurie à la bandelette</b>	
1+	11,3
2+	4,4
3+	1,9
<b>Statut diabétique au dépistage</b>	
Diabète connu	11,9
Dépistage positif	17,3
Dépistage négatif	70,7

### Prévalence des maladies rénales chroniques

La prévalence brute de protéinurie clinique était trois fois plus élevée chez les participants avec un diabète que chez ceux sans diabète, 25,1 % vs 8,1 % (tableau 2). Celle d'une atteinte rénale définie par une protéinurie clinique ou une albuminurie était respectivement de 33 % et 14 % chez les participants avec et sans diabète. La protéinurie clinique augmentait avec l'âge, mais ne différait pas entre sexe. L'insuffisance rénale chronique augmentait avec l'âge, était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, mais n'était pas liée au diabète (tableau 2).

La prévalence standardisée de l'ensemble des stades de maladie rénale chronique ne différait pas selon que le DFG était estimé par l'équation du MDRD ou par la formule de Cockcroft-Gault (tableau 3). Utiliser l'équation du MDRD tendait, cependant, à produire des niveaux de DFG plus bas qu'avec la formule de Cockcroft-Gault et des distributions différentes des stades de maladie rénale chronique.

Tableau 2

### Prévalence brute de protéinurie clinique et d'insuffisance rénale chronique selon le statut diabétique à l'examen en centre, étude Rédia, Ile de la Réunion, 1999-2001

	Effectif des participants à l'examen en centre		Protéinurie clinique > 200 mg/g créatinine		Insuffisance rénale chronique eDFG <sub>MDRD</sub> < 60 ml/mn/1,73m <sup>2</sup>	
	oui N	non N	oui %	non %	oui %	non %
<b>Diabète</b>						
<b>Hommes</b>	180	196	20,6	6,1	8,9	9,7
<b>Femmes</b>	231	313	28,6	10,2	16,0	13,7
<b>p*</b>			ns	ns	< 0,05	ns
<b>Âge</b>						
30-39	36	145	16,7	5,5	2,8	9,7
40-49	111	154	18,0	8,4	5,4	9,7
50-59	134	122	28,4	7,4	12,7	18,0
≥ 60	130	88	30,0	15,9	22,3	12,5
<b>p*</b>			ns	< 0,05	< 0,001	ns
<b>Ensemble</b>	<b>411</b>	<b>509</b>	<b>25,1</b>	<b>8,6</b>	<b>12,9</b>	<b>12,2</b>

\* Comparaison des prévalences brutes entre sexe ou entre groupe d'âge.

ns : non significatif.

eDFG<sub>MDRD</sub> : débit de filtration glomérulaire en ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> calculé avec l'équation du MDRD

Tableau 3

### Prévalences standardisées\* de maladie rénale chronique à l'Ile de la Réunion, étude Rédia, 1999-2001

Stade	Classification	eDFG <sub>MDRD</sub> % [95 % CI]	eDFG <sub>CG</sub> % [95 % CI]
	Description		
1	Atteinte rénale** et eDFG ≥ 90	5,8 [4,3-7,3]	9,9 [7,9-11,8]
2	Atteinte rénale et eDFG 60-89	8,0 [6,5-9,5]	7,4 [5,4-9,3]
3	eDFG 30-59	10,3 [8,4-12,3]	6,6 [5,1-8,3]
4-5	eDFG < 30	0,4 [0-0,8]	0,5 [0-1,2]
<b>Ensemble</b>		<b>24,6 [21,7-27,4]</b>	<b>24,5 [21,2-27,8]</b>

\* Méthode de standardisation directe utilisant la distribution par âge et sexe de l'Ile de la Réunion d'après les données du recensement de 1999 et la prévalence du diabète estimée à partir de l'étude Rédia.

\*\* Atteinte rénale définie par une albuminurie ≥ 30 mg/g créatinine ou une protéinurie clinique > 200 mg/g créatinine ; eDFG<sub>MDRD</sub>, débit de filtration glomérulaire en ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> calculé avec l'équation du MDRD ; eDFG<sub>CG</sub>, débit de filtration glomérulaire en ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> calculé selon la formule de Cockcroft-Gault et standardisé sur la surface corporelle.

## DISCUSSION

Cette étude montre une prévalence élevée de maladie rénale chronique à l'Ile de la Réunion, du fait de la fréquence élevée de protéinurie clinique et d'insuffisance rénale chronique chez les personnes avec un diabète, mais également, de façon plus inattendue, chez les personnes non diabétiques. Comparées à l'étude NHANES IV [4], les estimations de prévalence de l'étude Rédia, soit 24,6 % pour l'ensemble des stades de maladie rénale chronique et 10,7 % pour l'insuffisance rénale chronique, sont plus élevées que celles de la population américaine respectivement de 9,4 % et 3,8 %. Les marqueurs urinaires n'avaient été mesurés qu'une fois dans Rédia, tandis qu'un facteur correctif était appliqué dans NHANES IV pour tenir compte de la persistance de l'albuminurie, ce qui a pu entraîner une surestimation des stades 1 et 2. Cependant, l'albuminurie n'avait pas été mesurée chez tous les individus et certains participants avec une protéinurie < 200 mg/g et sans dosage d'albuminurie ont pu être classés à tort comme n'ayant pas d'atteinte rénale, avec le risque inverse d'une sous-estimation de ces deux stades.

Trois limites de cette étude doivent être soulignées. Premièrement, si la population des zones étudiées était bien représentative de l'ensemble de la population de l'Ile de la Réunion, les participants différaient un peu des non-participants selon l'âge et le sexe. Ils ne différaient pas, en revanche, selon l'existence d'une hypertension ou d'une protéinurie à la bandelette après ajustement sur ces deux facteurs. En standardisant la prévalence, nous avons donc réduit le risque de biais potentiel lié à ces non-participants. Deuxièmement, il est difficile d'étudier l'ethnie à la Réunion. Bien que cette information ait été recueillie dans Rédia, elle n'a été utilisée que pour corriger l'équation du MDRD, afin d'éviter une surestimation des valeurs basses de DFG chez les participants d'origine africaine ou Créole métisse. Si l'on ne peut exclure que l'ethnie joue un rôle dans le risque élevé de maladie rénale chronique à la Réunion, comme cela est décrit dans la population américaine d'origine africaine [4], ce facteur ne saurait être utilisé en tant que tel pour identifier un groupe à risque. Enfin, si Froissart et coll [6] ont montré que l'équation du MDRD était meilleure que la formule de Cockcroft-Gault pour estimer le DFG chez des malades français caucasiens, on ne peut dire laquelle des deux est la plus valide dans cette population.

## CONCLUSION

En conclusion, la prévalence élevée d'insuffisance rénale chronique terminale à l'Ile de la Réunion décrite par Macron-Nogues et coll dans ce numéro du BEH [7], s'accompagne d'une prévalence élevée de maladie rénale chronique qui n'est pas la conséquence du seul diabète. Ces résultats doivent être approfondis par l'étude des déterminants du risque rénal chez les personnes non diabétiques, mais seront à prendre en compte pour définir les moyens de prévention dans cette population.

## RÉFÉRENCES

- Van Dijk PCW, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG and Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: Data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67:1489-99.
- Halimi S, Zmirou D, Benhamou PY, Balducci F, Zaoui Ph, Maghlaoua M, Cordonnier : Progression de la prévalence et de l'incidence du diabète parmi les dialysés France métropolitaine et dans les DOM-TOM. *Etude UREMIDIAB 2*. *Diabetes Metab* 1999(25):507-512.
- Favier F, Jaussent I, Moulec NL, Debussche X, Boyer MC, Schwager JC, Papoz L. The REDIA Study Group. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Mar; 67(3):234-42.

- [4] Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(1):180-8.
- [5] National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: S1-S000 (suppl 1).
- [6] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Mar; 16(3):763-73.

- [7] Macron-Noguès F, Vernay M, Lemaire N, Salanave B, Revel M, Fender P, Allemand H. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT. *BEH,* 2005 (37-38):182-4.

#### Groupe de l'étude Rédia

Coordination, Inserm Montpellier : Papoz L (investigateur principal), Sanchez A, Lecointre B, Jausset I. Enquête sur le terrain, Ile de la Réunion : Favier F (coordinateur), Martinet F, Brissot A, Dijoux T, Damour M, Andrieu MJ, Rivière S, Mani J, Naty N ; Groupe Hospitalier Sud Réunion, Saint Pierre : Schwager JC, Le Moullec N, Guiserix J, Clabé A ; Hôpital Félix Guyon, Saint Denis : Boyer MC, Debussche X, Bourgeon B, Caillens H.

## Les points essentiels des recommandations de l'Anaes sur l'insuffisance rénale chronique

### Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale, septembre 1996

Guillaume Bobrie, Hôpital européen Georges-Pompidou-Broussais, Paris

En 2002, les recommandations émises par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) sur le « diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » ont rappelé – sans les modifier – les conclusions de celles émises en 1996, sur les « indications de l'épuration extra rénale (EER) dans l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) » : « Même si le pronostic vital des malades atteints d'IRCT reste sévère (âge, fréquence des comorbidités telles que diabète et complications cardio-vasculaires), il n'y a pas de contre-indications à la mise en route d'un traitement par dialyse, en dehors de pathologies très évoluées avec cachexie majeure et de certaines démences. Les bénéfices espérés de l'EER sont souvent méconnus ou sous-estimés par la communauté médicale, notamment en cas de pathologies associées. Il est souhaitable que la décision de mise en route (ou de non mise en route) du traitement de suppléance d'une IRCT soit prise après concertation néphrologique. »

Les recommandations de 1996 précisait « L'indication du traitement de suppléance dépend du débit de filtration glomé-

riculaire et du contexte clinique. Chez l'adulte, le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'IRCT, soit, habituellement, lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Il s'agit de manifestations digestives (anorexie, nausées), neurologiques (troubles du sommeil et de la vigilance, jambes sans repos), dermatologiques (prurit), hématologiques (tendance hémorragique), cardio-vasculaires (rétention hydrosodée et hypertension artérielle non contrôlable par un traitement médicamenteux), altération de l'état général, dénutrition (perte de poids, diminution de la masse musculaire). Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».

#### Recommandations pour la pratique clinique :

« Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale », Anaes, Septembre 1996 *Néphrologie*, 1997, 18 (6) : 199-275.

### Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, septembre 2004

Cécile Couchoud, Agence de la biomédecine, Saint-Denis

Ces recommandations portent sur les moyens thérapeutiques permettant de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez des patients adultes atteints d'IRC modérée (débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 ml/min). L'objectif final est de retarder le début du traitement de suppléance tout en maintenant le patient dans un état de santé satisfaisant.

La stratégie thérapeutique proposée s'appuie sur les données disponibles et la pratique médicale actuelle, et s'intéresse aux deux principaux facteurs modifiables de la progression de l'IRC : la protéinurie et l'hypertension artérielle.

Les cibles thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC (seuils consensuels extrapolés à partir d'essais cliniques randomisés) sont à la fois :

- une pression artérielle au moins inférieure à 130/80 mmHg ;
- une protéinurie résiduelle la plus basse possible, au maximum 0,5 g/j.

#### Il est recommandé de prescrire en première intention :

- En cas de protéinurie < 0,5 g/j et de PA < 130/80 mmHg : une simple surveillance clinique et biologique.
- Dans tous les autres cas :
  - 1 - une restriction sodée à 100 mmol/j (6 g/j) ;
  - 2 - un ARA2 (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) pour les patients avec un diabète de type 2 ;
  - 3 - un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) pour les autres patients.

#### Stratégie thérapeutique recommandée en fonction de l'atteinte ou non des cibles

- Les cibles sont atteintes : poursuite du traitement et de la surveillance. En cas d'effets secondaires spécifiques des IEC, remplacer l'IEC par un ARA2.
- Si PA > 130/80 mmHg : vérifier l'observance du traitement et de la restriction sodée. Au besoin, un diurétique peut être prescrit en complément des IEC. En cas d'échec, associer une autre classe thérapeutique et demander un avis spécialisé néphrologique.
- Si protéinurie > 0,5 g/j : augmenter progressivement la posologie à condition d'une bonne tolérance clinique et biologique. En cas de persistance d'une protéinurie élevée (> 0,5 g/j), il est recommandé d'associer un IEC à un ARA2.

Un suivi diététique est également conseillé, de même qu'une prise en charge multidisciplinaire pour les patients diabétiques.

#### Recommandations pour la pratique clinique :

« Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte », Anaes, septembre 2004.