



Vasopressine, hydratation et fonction rénale

Ray El Boustany

► To cite this version:

Ray El Boustany. Vasopressine, hydratation et fonction rénale. Physiologie [q-bio.TO]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066261 . tel-01695519

HAL Id: tel-01695519

<https://theses.hal.science/tel-01695519>

Submitted on 29 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole Doctorale 394 : Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique

Inserm unité 1138 – Equipe Ronan Roussel

« Complications vasculaires du diabète »

Vasopressine, hydratation et fonction rénale

Par **Ray El Boustany**

Thèse de doctorat de Physiologie et physiopathologie

Dirigée par Pr Ronan Roussel

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 2017

Devant un jury composé de

Pr Jean-Phillippe Haymann, Président du jury

Pr Vincent Rigalleau, Rapporteur

Dr Guy Fagherazzi, Rapporteur

Pr Mirjam Christ-Crain, Examineur

Pr Ziad Massy, Examineur

Pr Ronan Roussel, Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

A l'heure de conclure cette thèse, j'aimerais remercier celles et ceux qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de ce parcours.

Ma famille : maman, papa, merci pour votre amour inconditionnel et pour tout ce que vous faites pour moi. *La sister*, merci pour ton soutien constant. Ta joie de vivre, ton humour (partagé), tes encouragements, les innombrables messages qu'on s'échangeait tous les jours (à suivre...) sur tout et rien ont été un vrai boost pour moi ! Ma nièce d'amour, Lillie-May, merci pour tout ce que tu m'apportes sans t'en rendre compte. Greg, merci pour ton soutien tout au long de la thèse et ta patience notamment dans la dernière ligne droite. Ta présence a fait toute la différence.

Mon directeur de thèse, Ronan Roussel, merci pour la confiance que tu m'as accordée de pouvoir mener ce projet jusqu'au bout, ces trois années très formatrices m'ont permis d'acquérir beaucoup de compétences et ont été une vraie expérience professionnelle.

Gilberto, merci pour tout ! ta grande disponibilité, tes conseils, ta patience. Travailler avec toi a été une véritable source d'enrichissement tant au niveau scientifique qu'humain.

Tous les jeunes chercheurs devenus amis, je suis chanceuse d'avoir croisé votre chemin. Kahina, ton amitié m'est chère, Margaux, Camille, Emma, Claire, Laure, Bruno, Manuel, merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble (il y en aura d'autres...). Christopher, merci pour ta gentillesse et ton aide au cours de mes premiers pas dans la recherche. Catherine, merci pour ta bienveillance, ton côté rassurant quand ça n'allait pas, ton aide technique, ton efficacité dans le travail. Fawaz, Karima, JB, Mano, Tina, Raphaëlle, Maria, Abdul, Nicolas, merci pour votre soutien.

Toutes les personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'avancement de ce projet : Nadine Bouby pour avoir encadré le volet expérimental de la thèse ; Frédéric Fumeron, pour toutes les discussions qu'on a eues (sur la science, le chocolat, le café), tes conseils m'ont été précieux ; Georges Zadigue pour ton aide, ta gentillesse et disponibilité ; Lise Bankir, Florence Bordu, François Alhenc-Gelas, Maryse Gendry ; Danone Research et l'ANRT pour avoir soutenu financièrement ce travail.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS.....	5
INTRODUCTION	7
I. VASOPRESSINE	7
1- Structure et synthèse	7
2- Contrôle de la sécrétion vasopressinergique	7
2.1- Stimulus osmotique	7
2.2- Stimulus volémique	8
3- Copeptine : marqueur de la sécrétion de vasopressine	10
4- Récepteurs de la vasopressine et effets physiologiques	11
4.1 Effets V1a	11
4.2- Effets V1b.....	12
4.3- Effets V2.....	12
5. Vasopressine et activité de concentration urinaire.....	12
5.1- Régulation de la perméabilité à l'eau	13
5.2- Stimulation de la réabsorption de sodium	13
5.3- Régulation de la perméabilité à l'urée	13
6. Vasopressine et métabolisme glucidique	16
II. MALADIE RENALE CHRONIQUE	18
1- Définition et classification.....	18
2- Epidémiologie.....	21
3- Etiologie.....	23
4- Physiopathologie	23
5- Progression de la maladie rénale chronique	24
5.1- Facteurs de progression de l'atteinte rénale	24
5.2- Critère « Certain drop in eGFR » du groupe KDIGO	26
6- Complications de la maladie rénale chronique.....	27
7. Prise en charge de la maladie rénale chronique	28
7.1- Ralentir la progression de la maladie rénale.....	28
7.2- Prévenir et traiter les complications cardiovasculaires.....	30
8- La néphropathie diabétique	31
III. VASOPRESSINE/COPEPTINE ET MALADIE RENALE	32

1- Etudes expérimentales	32
2- Etudes cliniques/épidémiologiques	33
2.1- Données épidémiologiques sur l'effet bénéfique de l'hydratation sur la fonction rénale.....	33
2.2- Copeptine et risque de maladie rénale chronique dans la population générale	35
3- Vasopressine et maladie rénale au cours du diabète.....	37
3.1- Etudes expérimentales	37
3.2- Etudes épidémiologiques.....	38
4- Mécanismes des effets délétères de la vasopressine sur le rein.....	40
4.1- Hyperfiltration et hypertension glomérulaire	40
4.2- Stimulation du système rénine-angiotensine	41
4.3- Stimulation de la contraction et de la prolifération des cellules mésangiales	41
5. Dimorphisme sexuel de la maladie rénale chronique	42
ETUDE EXPERIMENTALE	45
Article: Antagonism of vasopressin V2 receptor improves albuminuria at the early stage of diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes [198]	45
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	47
1- Cohortes.....	47
2. Base de données.....	49
3. Paramètres évalués.....	49
4. Analyses statistiques	49
5. Principaux résultats.....	51
6. Article: Plasma copeptin and chronic kidney disease in the general population: an individual-level analysis of 3 European cohorts.....	51
DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES	87
REFERENCES.....	92
ANNEXES	111
LISTE DES ABBREVIATIONS	117
LISTE DES FIGURES	118
LISTE DES TABLEAUX.....	119

AVANT-PROPOS

La thèse présente est le fruit de trois années de travail au sein de l'équipe « Complications vasculaires du diabète » dirigée par le Pr Ronan Roussel. Ce travail fait suite à mon stage de Master 2 effectué au sein de la même équipe et porte sur l'axe vasopressine-hydratation et son lien avec la santé rénale.

Avec une prévalence en croissance continue, la maladie rénale chronique est devenue un problème majeur de santé publique. Au risque rénal s'ajoute un risque encore plus élevé d'évènements cardiovasculaires. Malgré le progrès accompli en thérapeutique, la prévalence de la maladie rénale chronique reste élevée. Il est possible que des facteurs impliqués dans le développement et la progression de l'atteinte rénale n'aient pas été explorés. La vasopressine (ou hormone antidiurétique) semble en être un. En effet, au-delà de son rôle dans la conservation de l'eau et le maintien de l'homéostasie hydrique, la vasopressine contribuerait, par son action antidiurétique, au développement et à la progression de la maladie rénale. Des travaux réalisés par des groupes indépendants, parmi lesquels le nôtre, ont montré l'effet délétère sur le rein de l'action chronique de la vasopressine dans des modèles animaux de maladie rénale chronique ou de diabète insulino-prive. Cependant, la contribution de la vasopressine à la néphropathie diabétique dans les modèles animaux de diabète type 2 n'a pas été étudiée. Par ailleurs, la mise en place d'une technique de dosage de la copeptine, marqueur de la sécrétion de vasopressine, a permis à l'hormone antidiurétique et à l'hydratation de gagner un plus grand intérêt en recherche clinique. Ainsi, des études épidémiologiques ont souligné l'association entre des concentrations plasmatiques élevées de copeptine et le déclin de la fonction rénale dans des cohortes de sujets à grand risque de maladie rénale. Les données dans la population générale restent cependant limitées.

Le but de mon projet de thèse était donc d'essayer de compléter les données existantes. Le manuscrit présent est construit autour de deux axes : expérimental et épidémiologique. Il est constitué de quatre parties principales :

- une introduction qui comporte trois sections : une première section consacrée à la vasopressine et à ses effets physiologiques, une deuxième section qui décrit la maladie rénale chronique, ses complications et son traitement, et une troisième section qui fait état des lieux des travaux ayant exploré l'association entre la vasopressine et la maladie rénale,

- une partie consacrée au volet expérimental de la thèse avec l'étude de l'effet de l'antagonisme du récepteur V2 de la vasopressine sur la fonction rénale au cours de la néphropathie diabétique dans un modèle murin de diabète type 2, ce travail a permis la rédaction d'un article qui a été publié récemment dans *Journal of Diabetes and its Complications*,
- une partie consacrée au volet épidémiologique de la thèse avec l'étude de l'association entre la copeptine et l'incidence de maladie rénale chronique dans la population générale. L'étude a été conduite sur les données de trois cohortes européennes, DESIR de la France, MDCS-CC de la Suède et PREVEND des Pays-Bas (n=13597 sujets),
- et enfin, une discussion générale qui intègre l'ensemble des résultats avec les perspectives et les défis qui leur sont associés.

INTRODUCTION

I. VASOPRESSINE

1- Structure et synthèse

La vasopressine, ou hormone antidiurétique, est une hormone peptidique constituée de 9 acides aminés dont deux cystéines reliées par un pont disulfure. Sa structure peptidique découverte dans les années 50 est très proche de celle de l'ocytocine (7 acides aminés en commun) mais les deux hormones possèdent des effets physiologiques différents [1]. La vasopressine est essentiellement synthétisée dans les neurones parvo- et magnocellulaires des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus sous forme de pré-provasopressine. Ce précurseur de 164 acides aminés sera acheminé le long des axones des neurones magnocellulaires jusqu'à la neurohypophyse. Au cours de cette migration, la pré-prohormone subit un clivage enzymatique et donne lieu à trois peptides : la vasopressine, la neurophysine II (une protéine de 93 acides aminés essentielle à la neurosécrétion hypophysaire de la VP) et la copeptine (un glycopeptide de 39 acides aminés co-sécrété et libéré de façon équimolaire avec la vasopressine). Les produits de la voie sécrétoire sont stockés dans des granules de neurosécrétion et sont libérés par exocytose en présence de stimuli appropriés. Par ailleurs, les axones des neurones parvocellulaires transportent des concentrations élevées de vasopressine et de corticolibérine (CRH pour corticotropin-releasing hormone) jusqu'à l'adénohypophyse où elles agissent comme hormones hypophysiotropes [2] (Figure 1, [3]). En plus de la synthèse centrale, il a été suggéré que la VP est synthétisée à partir de son précurseur, la pré-provasopressine dans plusieurs tissus tels que les ovaires, les testicules, le thymus, le pancréas et les glandes surrénales [4].

2- Contrôle de la sécrétion vasopressinergique

En conditions physiologiques normales, la vasopressine est libérée dans la circulation en réponse à deux stimuli principaux :

2.1- *Stimulus osmotique*

Le stimulus physiologique le plus important de sécrétion de vasopressine est une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Par conséquent, parallèlement aux variations de la concentration de vasopressine, les effets vasopressine-dépendants pourraient être stimulés ou

inhibés en fonction du statut d'hydratation. Les variations de l'osmolalité plasmatique, même très faibles (de l'ordre de 1%), sont détectées par des osmorécepteurs exprimés au niveau de l'hypothalamus, près du centre de la soif [5]. Le seuil osmotique de sécrétion de vasopressine correspond en moyenne à une osmolalité extracellulaire de 280 mOsmoles/kg H₂O. En dessous de ce seuil, la concentration de vasopressine circulante est indétectable ; au-dessus, la relation entre l'osmolalité plasmatique et la sécrétion de VP est linéaire. Ainsi, une augmentation de 1% de l'osmolalité plasmatique fait varier la concentration de vasopressine circulante d'en moyenne 1 pg/ml, une quantité suffisante pour modifier le débit et la concentration urinaires [6, 7]. Cette grande sensibilité confère à l'osmorécepteur le rôle de médiateur principal de la réponse antidiurétique. A noter que la sensibilité du système osmorégulateur n'est pas la même pour tous les solutés. Le sodium et le mannitol sont par exemple des stimuli puissants de la sécrétion de vasopressine alors que le glucose et l'urée stimulent cette sécrétion plus faiblement pour une même variation d'osmolalité [8-10]. En plus de la vasopressine, l'équilibre hydrique de l'organisme est maintenu par le mécanisme de la soif. Comme la vasopressine, la soif est déclenchée par une augmentation de l'osmolalité plasmatique mais avec un seuil osmotique légèrement supérieur au seuil de sécrétion de la vasopressine, soit un seuil voisin de 290 mOsmoles/kg H₂O. Les valeurs seuils et la sensibilité de la réponse de la vasopressine et de la soif au stimulus osmotique varient d'un individu à l'autre, mais sont reproductibles chez un même sujet [8]. Le décalage des seuils de sécrétion de la vasopressine et de la soif suggère que la vasopressine est constamment présente dans la circulation alors que la soif est perçue de façon discontinue et secondaire, lorsque la capacité de réabsorption d'eau du rein est dépassée par le niveau de déshydratation hypertonique. Dès lors, ce système permet une utilisation optimale du mécanisme d'antidiurèse pour conserver la balance hydrique et évite à l'individu la sensation constante de soif.

2.2- Stimulus volémique

La sécrétion de la vasopressine est également stimulée par une diminution de la volémie et de la pression artérielle. Ces variations sont détectées par les barorécepteurs aortiques et carotidiens et par des volorécepteurs situés au niveau de l'oreillette droite. Elles sont transmises par les voies parasympathiques (nerf vague et nerf glossopharyngien), relayées par des voies noradrénergiques jusqu'aux sites de sécrétion de la vasopressine. Si la relation entre la sécrétion de vasopressine et l'osmolalité plasmatique est linéaire, la réponse aux variations de volémie-pression quant à elle, est exponentielle [7]. Ainsi, des diminutions du volume plasmatique ou de la pression artérielle de moins de 10% ont généralement peu d'effet sur les

concentrations plasmatiques de vasopressine. En revanche, une diminution plus importante de la volémie entraîne une sécrétion intense de vasopressine avec des concentrations de l'hormone pouvant atteindre 50 à 100 pg/ml, un niveau nettement plus important que celui nécessaire pour produire un effet antidiurétique maximal [6, 7]. C'est ce qui est observé par exemple au cours d'une hémorragie où l'effet vasoconstricteur de la vasopressine est indispensable pour limiter la chute de la pression artérielle.

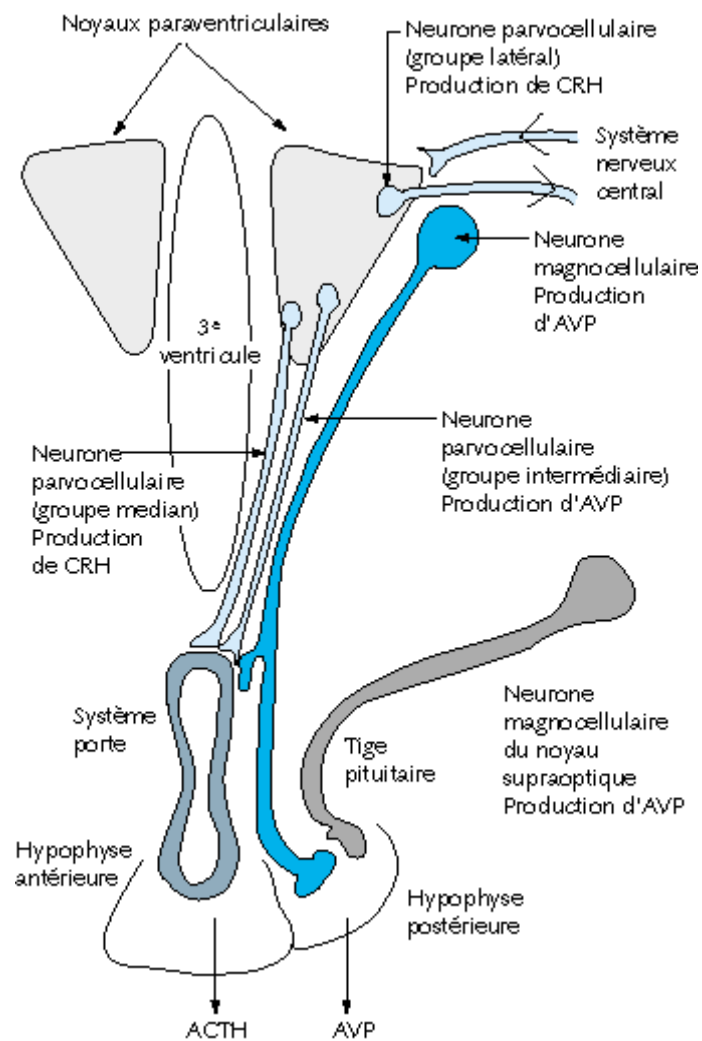


Figure 1. Sites de synthèse et de sécrétion de la vasopressine
Adapté de [3].

3- Copeptine : marqueur de la sécrétion de vasopressine

Le dosage de la vasopressine en routine clinique ou dans les soins aigus est un véritable défi de point de vue biochimique :

- 1) une fois sécrétée dans la circulation générale, la vasopressine est rapidement éliminée de la circulation générale avec une demi-vie de 24 minutes [11],
- 2) en raison de la petite taille du peptide, la vasopressine ne peut pas être mesurée par des techniques immunologiques en sandwich et les essais immunologiques par compétition applicables sont moins sensibles [12].

En 2006, une nouvelle technique de dosage immunologique a été mise au point pour mesurer la copeptine, glycopeptide qui constitue la fraction C-terminale de la pré-prohormone et qui est libéré dans le sang en quantités équimolaires à la vasopressine [13]. Le dosage de la copeptine présente de nombreux avantages : 1) une demi-vie plus longue : même si la valeur exacte n'est pas connue, la copeptine possède très probablement une demi-vie plus longue que celle de la vasopressine à cause de la plus grande taille du glycopeptide (39 acides aminés), sa concentration dans le plasma est par conséquent plus élevée que celle de la vasopressine [13, 14], 2) la copeptine possède une grande stabilité dans le plasma ou le sérum *ex vivo*, jusqu'à 7 jours à température ambiante et 14 jours à 4°C, et 3) aucune extraction ou procédure pré-analytique ne sont nécessaires pour le dosage [12, 13].

De plus, plusieurs études ont montré une corrélation entre les concentrations de vasopressine et de copeptine sur une large gamme d'osmolalités : à titre d'exemple, dans une étude chez 110 sujets (39 patients avec sepsis et 71 volontaires sains), le coefficient de corrélation entre les concentrations plasmatiques de vasopressine et de copeptine était de 0,78 $p < 0,0001$ [13]. Une autre étude dans la population générale a montré chez 319 individus, une corrélation significative entre la copeptine et la vasopressine avec un coefficient $r = 0,69$ $p < 0,001$ [14]. Balanescu et coll. ont montré que la vasopressine et la copeptine étaient également corrélées au cours d'état iso-, hypo ou hypersosmolaires ($r = 0,80$ $p < 0,0001$) [15]. De ce fait, la copeptine est devenue le marqueur de la sécrétion de vasopressine et son dosage largement utilisé à l'heure actuelle, présente des intérêts cliniques en relation avec les multiples fonctions cardio-vasculaires et rénales de la vasopressine. En effet, au cours des dernières années la copeptine a fait l'objet de nombreuses études qui ont démontré des associations significatives entre les concentrations de copeptine à l'entrée de l'étude et l'incidence ou la progression de pathologies diverses comme l'insuffisance cardiaque, [16-19], le diabète type

2 [20-22] et la maladie rénale chronique y compris la polykystose rénale [23-25] et la néphropathie diabétique dans le diabète type 1 et 2 [18, 26, 27]. En revanche, le rôle physiologique de la copeptine n'est pas entièrement élucidé et on ne sait toujours pas si elle possède des récepteurs spécifiques. Il a été suggéré que la copeptine joue un rôle dans la formation structurale du précurseur de la vasopressine et dans sa maturation protéolytique [28].

4- Récepteurs de la vasopressine et effets physiologiques

La vasopressine est impliquée dans un grand nombre de processus physiologiques régulateurs (l'homéostasie hydrique et cardiovasculaire, la sécrétion hormonale, le comportement social, etc...) qui sont médiés par trois sous-types de récepteurs : les récepteurs V1a, les récepteurs V1b (également appelés récepteurs V3) et les récepteurs V2. Ces récepteurs appartiennent à la famille de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Ils sont similaires en taille et présentent une forte homologie de séquence entre eux et avec le récepteur de l'ocytocine [29]. L'activation des récepteurs V1, couplés à la protéine Gq, fait intervenir la voie de signalisation calcique par l'intermédiaire de la phospholipase C. La phospholipase C stimule la production de l'inositol-3-phosphate et du diacylglycérol à partir du phospho-inositol-2-phosphate. L'hydrolyse de l'inositol-3-phosphate conduit à l'accumulation intracellulaire de Ca^{2+} alors que le diacylglycérol active la protéine kinase C. En revanche, la fixation de la vasopressine sur son récepteur V2 couplé à la protéine Gs, active l'adénylate cyclase responsable de la production d'AMPc et par suite de l'activation de la protéine kinase A [30]. Les récepteurs de la vasopressine sont exprimés dans de nombreux tissus où ils sont médiateurs de différentes réponses cellulaires.

4.1 Effets V1a

Les récepteurs V1a de la vasopressine sont principalement localisés dans les cellules musculaires lisses vasculaires dont les cellules musculaires lisses des vasa recta de la médulla interne où leur activation par la vasopressine induit une diminution du débit sanguin arrivant à ce niveau. Les effets vasoconstricteurs périphériques de la vasopressine ne sont en revanche observés qu'à des concentrations de l'hormone beaucoup plus élevées que celles à l'origine de l'effet antidiurétique. Lorsque les autres systèmes vasorégulateurs, sympathique et rénine-angiotensine, sont fonctionnels, la vasopressine ne semble pas jouer de rôle majeur dans la régulation vasculaire de la pression artérielle [6]. Dans le rein, on retrouve des récepteurs V1a aussi dans le canal collecteur cortical et médulla externe où la

vasopressine stimule la production de prostaglandines vasodilatatrices qui atténuent la voie de l'AMPc activée par l'occupation des récepteurs V2. En dehors du rein, les récepteurs V1a sont présents dans les hépatocytes où la vasopressine stimule la glycogénolyse, la gluconéogenèse et l'uréogénèse [4, 31-34]. Les plaquettes sanguines possèdent également des récepteurs V1a impliquant ainsi l'hormone dans les processus d'agrégation plaquettaire et de coagulation [35]. Au niveau central, la vasopressine exerce via ses récepteurs V1a un effet régulateur de plusieurs fonctions neurobiologiques: la mémoire, l'apprentissage, le comportement social, la reproduction, le rythme circadien et la thermorégulation [36].

4.2- Effets V1b

Les récepteurs V1b sont exprimés dans l'adénohypophyse où la vasopressine potentialise l'action de la corticolibérine sur la sécrétion d'hormone adrénocorticotropique (ACTH) [37, 38]. Dans les îlots de Langerhans du pancréas, la vasopressine stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β ou de glucagon par les cellules alpha, en fonction de la glycémie [39-41]. Des récepteurs V1b ont également été mis en évidence dans la médullosurrénale où la vasopressine stimule la synthèse de catécholamines [42].

4.3- Effets V2

Les récepteurs V2 de la vasopressine sont essentiellement exprimés dans le rein, en particulier le long du canal collecteur (du côté basolatéral). La liaison de la vasopressine aux récepteurs V2 lui permet d'exercer son rôle de régulateur de l'équilibre hydrique de l'organisme et ce par une augmentation de la perméabilité à l'eau du canal collecteur. Les récepteurs V2 sont également présents dans la branche ascendante de Henle où la vasopressine stimule la réabsorption de sodium. Cet effet n'est cependant retrouvé que chez les rongeurs. Chez l'homme, les récepteurs V2 sont également exprimés dans le poumon fœtal et adulte où la vasopressine semble réguler l'absorption du liquide alvéolaire ainsi que les pertes d'eau par la respiration. Par ailleurs, une expression des récepteurs V2 a été mise en évidence au niveau de l'endothélium vasculaire : l'effet vasodilatateur de la vasopressine est probablement lié à une stimulation de la libération de monoxyde d'azote (NO) et de facteur de von Willebrand [43-45].

5. Vasopressine et activité de concentration urinaire

Dans les conditions physiologiques, le rôle principal de la vasopressine est le maintien de la balance hydrique de l'organisme. En effet, en agissant sur ses récepteurs V2 exprimés au

niveau du canal collecteur, du côté basolatéral, (et le segment large ascendant de l'anse de Henlé chez les rongeurs [46]), la VP régule le processus de concentration des urines. Cette régulation se fait par trois actions distinctes, partiellement dissociées le long du canal collecteur et qui probablement nécessitent différents taux de vasopressine [6].

5.1- Régulation de la perméabilité à l'eau

La vasopressine augmente la perméabilité à l'eau du tubule connecteur et du canal collecteur, un effet lié à l'insertion au niveau luminal de canaux à eau membranaires, les aquaporines 2 (AQP 2) formées dans des vésicules au niveau de la membrane apicale des cellules du canal collecteur [47]. La liaison de la vasopressine à son récepteur V2 basolatéral entraîne la migration des AQP2 jusqu'à la face luminale. D'autres aquaporines (les AQP 3 et 4) se trouvent également au niveau de la membrane basolatérale des cellules principales du canal collecteur. Elles sont exprimées de façon constitutive et permettent le passage de l'eau vers le milieu péritubulaire [47, 48].

5.2- Stimulation de la réabsorption de sodium

La vasopressine stimule la réabsorption de sodium (Na^+) dans le canal collecteur cortical et la strie externe de la zone externe de la médulla rénale (outer stripe) en activant le canal sodique épithélial ENaC (Epithelial Sodium Channel). Il en résulte une augmentation de la conductance de sodium de la membrane apicale [49, 50]. La stimulation de la réabsorption de Na^+ par la vasopressine devrait induire une dilution du fluide luminal par rapport au milieu extérieur, or ceci n'a pas lieu puisque l'eau suit le Na^+ de façon iso-osmotique dans les parties perméables du canal collecteur. Par conséquent, l'action de la vasopressine sur le transport de Na^+ entraîne une réabsorption supplémentaire d'eau et une concentration des solutés, sauf le Na^+ , dans le lumen du canal collecteur [49, 51].

5.3- Régulation de la perméabilité à l'urée

La vasopressine augmente la perméabilité à l'urée du canal collecteur dans sa partie médulla interne, un effet qui implique l'UT-A1, un transporteur à l'urée vasopressine-dépendent et exprimé dans la membrane apicale des cellules du canal collecteur terminal [52-54]. L'urée est librement filtrée. Sa concentration augmente tout au long du tube proximal et de l'anse de Henle (en conséquence à la réabsorption d'eau et de Na^+) jusqu'à son arrivée dans la partie terminale du canal collecteur, au voisinage de la papille, où la perméabilité à l'urée de la membrane est augmentée par l'UT-A1 sous l'action de la vasopressine. Une partie

importante de l'urée rétrodiffuse dans l'interstitium de la médullaire interne, le reste est excrété. Au niveau de l'interstitium, l'urée contribue au maintien d'une osmolalité élevée. Elle est ensuite entraînée dans les vasa recta ascendants pour retourner dans la circulation générale. Une partie est recyclée dans la médullaire interne par un mécanisme d'échanges par contre-courant entre les vasa recta ascendants et descendants et ce via deux autres transporteurs, l'UT-A2 et l'UT-B exprimés dans les membranes luminale et basolatérale du segment grêle descendant et des vasa recta descendants, respectivement. A noter que les transporteurs UT-A2 et UT-B1 ne sont pas sous l'influence de la vasopressine, mais l'expression de l'UT-A2 est significativement augmentée dans le segment descendant grêle de l'anse de Henle en réponse à une exposition augmentée à la vasopressine ou à son agoniste, la dDAVP. Cet effet est indirect de par l'absence de récepteurs à la vasopressine au niveau des segments descendants [52, 55].

Les trois actions combinées de la vasopressine sur le canal collecteur contribuent à l'augmentation de l'osmolalité urinaire de façons différentes mais complémentaires. Le recyclage intra-rénal de l'urée crée un gradient de concentration cortico-papillaire qui, associé au gradient de sodium, permet de soustraire davantage d'eau au canal collecteur et par conséquent de concentrer plus efficacement l'urine. Le mécanisme d'action de la vasopressine est schématisé dans la Figure 2.

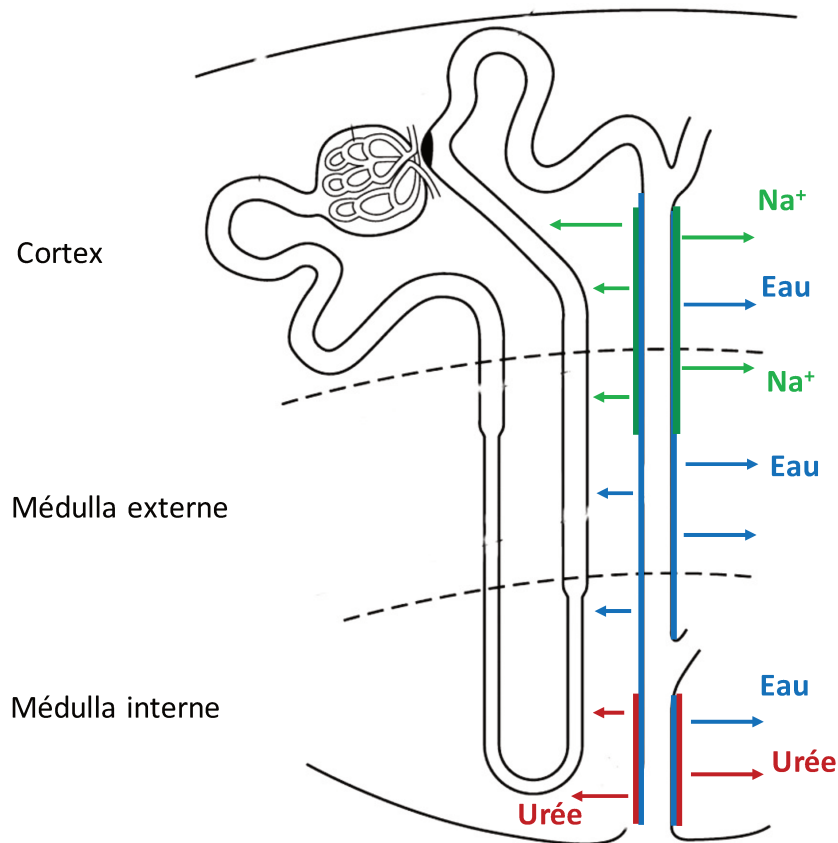


Figure 2. La régulation du processus de concentration des urines par la vasopressine via ses trois actions sur le canal collecteur

Adapté de [6].

- Réabsorption passive d'eau via les AQP2, au niveau des segments cortical, médullaire et papillaire terminal du canal collecteur
- Réabsorption passive d'urée via les transporteurs d'urée luminaux, UT-A1, par augmentation de la perméabilité à cette molécule de la partie terminale papillaire du canal collecteur
- Réabsorption active de Na^+ via l'ENaC, au niveau du canal collecteur cortical et de la partie externe de la médulla externe

6. Vasopressine et métabolisme glucidique

Les concentrations plasmatiques de la vasopressine sont augmentées chez les individus avec un diabète type 1 ou 2 ainsi que dans les modèles animaux de diabète spontané ou induit par la streptozotocine [56]. Cependant l'implication possible de l'axe vasopressine-hydratation dans l'homéostasie glucidique n'a été étudiée que récemment.

Connue pour son rôle de maintien de l'homéostasie hydrique et de concentration des urines, à concentrations élevées, la vasopressine serait un facteur de risque d'hyperglycémie et de diabète type 2. A l'appui de cette hypothèse, des données expérimentales, cliniques et épidémiologiques. Ainsi, des souris KO pour le récepteur V1a et/ou V1b de la vasopressine, présentent des désordres métaboliques allant d'une hypersensibilité à l'insuline avec tolérance augmentée au glucose à une insulino-résistance, obésité et intolérance au glucose [4, 57-59]. Une injection aiguë de vasopressine induit une augmentation transitoire de la glycémie chez le rat [60] et chez des volontaires sains [34]. Des travaux récents de l'équipe ont montré qu'en chronique, la vasopressine (administrée en perfusion) favorisait l'apparition d'hyperglycémie et d'intolérance au glucose alors qu'un traitement avec un antagoniste sélectif du récepteur V1a améliorait la tolérance au glucose chez le rat Zucker obèse [61]. L'effet hyperglycémiant de la vasopressine pourrait résulter de son action sur ses récepteurs exprimés dans différents organes et tissus impliqués dans le métabolisme glucidique : les V1a dans le foie, les V1b dans les îlots pancréatiques et l'adénohypophyse, et les V1a et b dans les surrénales.

La sécrétion de la vasopressine et de la copeptine dépend essentiellement de l'osmolalité plasmatique et donc du statut d'hydratation. Roussel et coll. ont évalué chez 3615 participants de l'étude DESIR, cohorte prospective de la population générale française, l'association entre l'apport hydrique déclaré et le risque d'intolérance au glucose ou de diabète type 2 pendant un suivi de 9 ans [62]. Un plus grand apport hydrique était associé à une diminution de 25-35% de l'incidence de l'intolérance au glucose/diabète type 2, l'association est restée significative après ajustement pour les autres boissons. Par ailleurs, des associations ont été trouvées entre la copeptine et l'insulino-résistance, le syndrome métabolique, l'obésité ainsi que le diabète type 2 [20-22, 63-65]. Ces observations ont été complétées dans la cohorte DESIR par une démonstration chez les hommes d'une association entre des variants du gène de la vasopressine et d'une part des concentrations élevées de copeptine et d'autre part un risque de développer un diabète type 2 [22]. Ces résultats sont en faveur d'un rôle causal de la vasopressine dans les perturbations métaboliques observées.

L'élévation de la vasopressine au cours du diabète et ses effets délétères, à concentrations élevées, sur le rein (discutés plus loin dans le manuscrit) laissent penser que l'hormone antidiurétique pourrait contribuer aux complications rénales du diabète. Ce point est détaillé dans la partie « Vasopressine et maladie rénale au cours du diabète » ainsi que dans le volet expérimental de la thèse.

II. MALADIE RENALE CHRONIQUE

La maladie rénale chronique est un terme général utilisé pour désigner les atteintes structurales et/ou fonctionnelles du rein. Le vieillissement des populations et la prévalence croissante du diabète ainsi que d'autres maladies non-infectieuses ou transmissibles ont entraîné une augmentation à l'échelle mondiale de la prévalence de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale terminale.

1- Définition et classification

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par une dégradation lente, progressive et irréversible de la fonction rénale. Elle est caractérisée par une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) au-dessous de 60 ml/min/1,73m² et/ou d'anomalies morphologiques et/ou fonctionnelles du rein détectées par analyse biochimique (protéinurie et/ou hématurie), par imagerie (kystes ou cicatrices parenchymateuses) ou par biopsie, avec ou sans réduction du DFG, et persistant au-delà de 3 mois [66, 67]. Afin d'harmoniser et de faciliter l'application de recommandations de bonnes pratiques cliniques, un système de classification de la maladie en cinq stades de gravité croissante selon le DFG, indépendamment de l'étiologie, a été proposé par la fondation américaine du rein (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – K/DOQI). Cette classification a été adoptée à l'échelle internationale par le groupe KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) (Tableau 1) [67].

Tableau 1. Stades de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale
2	60-89	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**
3A	45-59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	30-44	
4	15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale terminale

**avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs) ; ** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.*

En clinique, du fait de la complexité et du coût de la mesure du DFG, celui-ci est estimé à partir d'équations "prédictives" basées sur la concentration sérique de la créatinine et sur d'autres paramètres biométriques tels que l'âge, le sexe et l'ethnicité.

- ***La formule de Cockcroft et Gault***

Publiée en 1976, l'équation de Cockcroft et Gault a été développée à partir des données de 249 sujets canadiens (dont une majorité d'hommes) âgés de 18-92 ans. La clairance de la créatinine ($Cl_{\text{créat}}$) a été mesurée par recueil urinaire comme méthode de référence. L'équation prend en compte l'âge (années), le poids (kg), le sexe (facteur correctif k) et la créatinine sérique (Scr, $\mu\text{mol/l}$). Le coefficient de corrélation obtenu avec cette équation entre la clairance de la créatinine estimée et mesurée était de 0,83 [68]. L'équation de Cockcroft était la plus commune pendant des années du fait de sa simplicité et de son usage facile en clinique. Elle reste toutefois une estimation de la clairance de la créatinine et non du DFG et manque de précision notamment chez les malades rénaux chroniques [69]. A l'heure actuelle, l'équation de Cockcroft et Gault est utilisée pour l'adaptation des posologies des médicaments.

$$Cl_{\text{créat}} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}/\text{Scr}] \times k$$

(k = 1,04 pour les femmes et 1,23 pour les hommes)

- ***La formule de l'étude MDRD*** (Modification of Diet in Renal Disease)

L'équation de l'étude MDRD a été développée en 1999 à partir de données de sujets américains, en majorité caucasiens (88%) atteints de MRC stade 3-4 (DFG mesuré moyen $39.8 \text{ ml/min/1,73m}^2$), dans le cadre d'un essai randomisé sur les effets d'une restriction protéique et d'une diminution de la pression artérielle sur la progression de la MRC [70]. L'équation comprenait six variables (la créatinine sérique, l'âge, le sexe, l'ethnie (Afro-américain vs caucasien et autre), l'urée sérique et la concentration plasmatique d'albumine) et a été simplifiée à quatre variables en l'an 2000. Elle a ensuite été reformulée en intégrant cette fois-ci la créatinine sérique (Scr, $\mu\text{mol/l}$) dosée par une technique standardisée. L'équation MDRD a été approuvée par les lignes directrices du KDOQI. Sa valeur prédictive a été évaluée en termes de biais, de précision et d'exactitude dans différents contextes cliniques : dans la population de l'étude MDRD-même [71], dans une autre population de sujets américains [72], ainsi que dans des études portant sur des populations particulières comme les femmes enceintes [73]. Ces études ont montré que l'équation ne pouvait pas être utilisée dans

tous les contextes cliniques. En effet, l'équation produit une estimation moins précise du DFG quand celui-ci est ≥ 60 ml/min/1,73 m² (maladie rénale légère ou fonction rénale normale) ce qui se traduit essentiellement par une surestimation de la prévalence de la MRC, en particulier au stade 3.

DFGe = 186

x (Scr / 88,4 [μmol/l])^{-1,154}

x (Age [années])^{-0,203}

x (0,742 si sexe féminin)

x (1,212 si sujet noir)

- **L'équation CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

En 2009, l'équation CKD-EPI a été proposée pour remplacer l'équation MDRD de 2006 avec plus de précision et d'exactitude pour les valeurs élevées de DFG [74, 75]. L'équation intègre les mêmes variables que l'équation MDRD - la créatinine sérique (Scr, mg/dl), l'âge, le sexe (k ; α), mais l'expression des variables et les facteurs de correction sont différents.

DFGe = 141

x min (S_{Cr}/k)^α ou max (S_{Cr}/k)^{-1,209}
x 0,993^{Age [années]}

x (1,018 si sexe féminin)

x (1,159 si sujet noir)

pour les femmes : k= 0,7 ; α= -0,329 et pour les hommes : k= 0,9 ; α= -0,411

min si S_{Cr} ≤ 0,7 mg/dl pour les femmes et 0,9 mg/dl pour les hommes

max si S_{Cr} > 0,7 mg/dl pour les femmes et 0,9 mg/dl pour les hommes

- **Performance des formules**

Plusieurs études, en population générale ainsi que dans diverses sous-populations, ont montré que la précision de l'équation de Cockcroft et Gault était inférieure à celles des équations MDRD et CKD-EPI. Selon la HAS (Haute Autorité de Santé) et les directives internationales, l'équation de Cockcroft et Gault ne doit plus être utilisée car elle reflète une clairance de la créatinine et pas le DFG et elle a été établie à partir de méthodes de dosage qui ne sont plus pratiquées actuellement (Jaffé non corrigé). L'équation MDRD est moins précise pour les valeurs élevées de DFG. Ainsi pour les valeurs de DFG >90 voire >60 ml/min/1,73m², la

modélisation spécifique de l'équation CKD-EPI lui confère plus de précision. Dès lors, son usage en première intention est préconisé.

Depuis quelques années, la cystatine C est apparue comme marqueur alternatif à la créatinine pour estimer la filtration glomérulaire. La cystatine C présente l'avantage d'être produite de façon constante dans le temps, indépendamment de l'âge, du sexe et de la masse musculaire. Elle est librement filtrée au niveau du glomérule puis entièrement dégradée au sein du tube contourné proximal. En population générale, les formules dérivées de la seule cystatine C sont au moins aussi précises que celles dérivées de la créatinémie. Ce marqueur trouve son intérêt plutôt dans des sous-populations spécifiques (par exemple dans le cas où la production musculaire de créatinine est très différente de la population de même âge et de même sexe) [76, 77]. Par ailleurs, des formules intégrant à la fois créatinine et cystatine C ont été proposées, leur précision semble sensiblement supérieure à celles dérivées de la créatinine seule, en population générale [76]. L'utilisation de la cystatine C en pratique courante reste limitée à ce jour, notamment à cause du coût élevé de son dosage.

Dans le volet épidémiologique de la thèse, les analyses ont été réalisés avec le DFG estimé par les deux équations, MDRD et CKD-EPI. Les résultats étant similaires, nous avons décidé de présenter les données avec les valeurs de DFG_{CKD-EPI}. Nous avons également effectué une analyse de sensibilité de l'association copeptine avec la MRC (selon le critère KDIGO) en utilisant l'équation CKD-EPI dérivée de la cystatine C seule, dans la cohorte PREVEND uniquement, par manque de données dans DESIR et MDCS-CC.

2- Epidémiologie

La MRC est actuellement reconnue comme un problème mondial de santé publique en raison de sa forte prévalence (10 à 15% de la population mondiale) en progression constante ainsi que des complications qui lui sont associées [78]. Jusque récemment, la connaissance de l'épidémiologie de la MRC se limitait à celle, visible, des traitements de suppléance par dialyse ou greffe rénale recensés par les registres nationaux, alors que les atteintes rénales asymptomatiques ou de stade moins avancé (stades 1 à 4) constituent 80-90% des cas [79].

L'absence de définition de la MRC indépendamment de la cause initiale, constituait un obstacle à l'estimation de sa prévalence. La mise en place d'une définition standard et l'adoption de l'équation de l'étude MDRD ont permis d'entreprendre cette estimation dans la

population générale et de comparer l'épidémiologie de la maladie à l'échelle mondiale. Des données sur la MRC stades 3 à 5 dans différents pays ont été publiées mais elles restent confondues par des facteurs tels que l'hétérogénéité des populations étudiées (la période de l'étude, les méthodes de sélection de l'échantillon, la représentativité de celui-ci, les biais de sélection possibles) [80], les méthodes de détermination du DFG ainsi que les techniques de dosage de la créatinine (l'utilisation du dosage Jaffé ou du dosage standardisé, la manipulation et le stockage des échantillons, etc.) [81, 82] ou de la protéinurie [80, 83]. De plus, les estimations sont souvent basées sur une mesure unique plutôt que sur la démonstration d'une anomalie fonctionnelle/structurale persistante [84]. Ainsi, quand la MRC est définie uniquement par un DFG $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, sa prévalence est estimée à 2,5-11,2% de la population adulte à travers l'Europe, l'Asie, l'Amérique du nord et l'Australie [85]. Ces chiffres augmentent considérablement (10,5-13,1%) quand le critère de présence d'une micro- ou macro-albuminurie est également retenu [72, 85, 86]. Par ailleurs, la fréquence de la MRC augmente avec l'âge : 25 à 35% des sujets âgés de plus de 65 ans répondent aux critères actuels de MRC [85] mais si la baisse du taux de filtration glomérulaire représente une « vraie » maladie rénale ou fait partie du processus de vieillissement reste controversée [87]. Comme pour les stades asymptomatiques et précoces, à son stade terminal, la maladie rénale possède une incidence et une prévalence variables selon les pays et les régions. A l'échelle mondiale, le nombre de sujets sous dialyse ou transplantés est estimé à plus de 2 millions et pourtant ce chiffre ne représente que 10% des sujets qui nécessitent un traitement de suppléance vital. De 2 millions de patients traités, plus de 80% sont issus de pays développés où la proportion de personnes âgées est importante et l'accès aux soins de santé plus facile [88]. Cependant les changements démographiques mondiaux suggèrent que le nombre de cas d'insuffisance rénale terminale augmentera de façon disproportionnée dans les pays en voie de développement, comme la Chine et l'Inde, qui connaissent une expansion de la population âgée. Cet effet sera davantage potentialisé par la prévalence croissante du diabète type 2 et de l'hypertension, la diminution de la mortalité par d'autres maladies, notamment cardiovasculaires, et l'accès facilité aux traitements [84].

3- Etiologie

Les diabètes sucrés et l'hypertension sont les principales causes de MRC dans les pays industrialisés et dans un grand nombre de pays en voie de développement, alors que la glomérulonéphrite et les maladies rénales idiopathiques restent les plus fréquentes dans les pays de l'Asie et de l'Afrique sub-saharienne [84, 85]. Ces différences résultent notamment d'une transition de la maladie, dans les pays développés, des infections vers les maladies chroniques liées plutôt au mode de vie (hypertension, obésité, diabète, tabagisme, hyperlipidémie) [89]. Depuis quelques années, cette transition est accélérée par l'urbanisation et la globalisation dans les pays de l'Asie du sud et de l'Amérique latine qui connaissent un chevauchement des causes de la maladie avec une prévalence toujours importante des maladies infectieuses transmissibles et une émergence et sévérité croissante de maladies liées au mode de vie, à savoir le diabète et l'hypertension [84, 90].

4- Physiopathologie

La MRC évolue classiquement selon deux mécanismes principaux : l'atteinte rénale initiale et les lésions non-spécifiques qui apparaissent au cours du temps. La MRC, indépendamment de son étiologie, est caractérisée par une destruction progressive des néphrons. Un mécanisme de compensation est alors mis en place par les néphrons résiduels fonctionnels : une hyperfiltration (par augmentation de la pression intra-glomérulaire) et une hypertrophie compensatrice s'installent ce qui permet de maintenir un DFG « normal » [91]. Le mécanisme d'adaptation des néphrons résiduels semble bénéfique a priori puisqu'il permet d'assurer la clairance des solutés du plasma. Cependant, l'élévation de la pression intra-glomérulaire est délétère et provoque des lésions endothéliales, une sclérose glomérulaire et finalement une perte irréversible des néphrons. La capacité de réabsorption du tubule proximal est dépassée, les protéines passent dans le tubule distal où elles induisent une inflammation et une fibrose interstitielle. Dès lors, l'évolution de la MRC devient largement dépendante de l'étiologie d'origine et le déclin du DFG suit une trajectoire linéaire [92]. Chez certains patients avec fonction rénale stabilisée, la linéarité dans le schéma du déclin de la fonction rénale peut être perturbée par la survenue d'évènements comme un épisode septique, une hypotension ou un traitement avec des agents néphrotoxiques (comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens) qui changent le cours de la maladie (Figure 3).

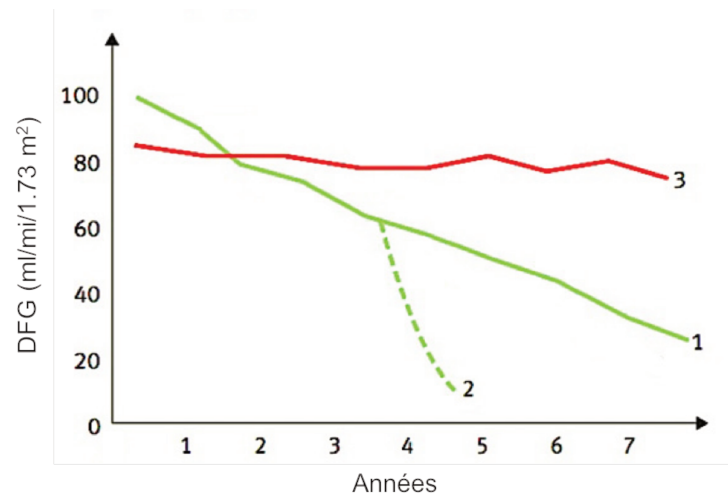


Figure 3. Modèles de progression de la maladie rénale chronique

La ligne 1 (vert) reproduit le schéma classique du déclin linéaire du DFG (ou 1/créatininémie) en fonction du temps. La ligne 2 (vert pointillé) représente la survenue d'un événement aigu au cours de la MRC et la ligne 3 (rouge) reproduit une fonction rénale stable. Adapté de [92].

5- Progression de la maladie rénale chronique

5.1- Facteurs de progression de l'atteinte rénale

Il existe une variabilité dans la présence ou la vitesse de déclin de la fonction rénale chez les sujets atteints de MRC. La vitesse à laquelle le déclin de la fonction rénale se produit, dépend de nombreux facteurs modifiables (comorbidités, pression artérielle, protéinurie, dyslipidémie) ou non-modifiables (facteurs génétiques, étiologie de la maladie, âge) [93]. La protéinurie s'est révélée être un marqueur fiable de la gravité de la MRC et un prédicteur puissant et indépendant de sa progression [94]. Le groupe KDIGO recommande d'intégrer le DFGe et l'albuminurie en plus de l'étiologie de l'atteinte rénale et des caractéristiques individuelles du patient dans le suivi afin de mieux évaluer la progression de la maladie rénale. Le Tableau 2 représente le risque de déclin de la fonction rénale et par suite la fréquence de surveillance nécessaire, comme proposée par le groupe KDIGO, en fonction des valeurs du DFGe et de l'albuminurie.

Tableau 2. Risque de progression de la maladie rénale en fonction du DFGe et de l'albuminurie

L'intensité de la couleur reflète la gravité de la maladie. Les chiffres correspondent à la fréquence de surveillance recommandée (nombre de fois/an). (Modifié de [95])

				Albuminurie persistante Classes et définitions		
				A1	A2	A3
				Normal à modéré	Modéré	Sévère
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
DFGe (ml/min/1,73m²)	G1	Normal ou augmenté	≥90	1 si MRC	1	2
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1	2
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1	2	3
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2	3	3
	G4	Sévèrement diminué	15-29	3	3	4+
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15	4+	4+	4+

Il existe toujours une controverse quant à ce qui constitue une progression « normale » de la maladie rénale. Les variations biologiques et analytiques associées à l'utilisation de la créatinine sérique représentent des fluctuations réversibles du DFG et ne sont pas nécessairement indicatives d'une progression. De plus, certains traitements réno-protecteurs (antihypertenseurs et inhibiteurs du système rénine-angiotensine) utilisés pour ralentir la vitesse de déclin de la fonction rénale, induisent eux-mêmes une baisse du DFG. Cet effet quoique protecteur sur le long terme, complique l'interprétation de l'évolution de la maladie. Ainsi, doivent être pris en compte dans l'évaluation de patients sur la progression de leur maladie rénale : le nombre de mesures de créatinine sérique utilisées pour définir « une progression », la durée de suivi, les traitements et l'activité de la maladie sous-jacente [96].

Déterminer la vitesse de déclin de la fonction rénale au cours du temps permet d'identifier les individus qui progressent à un rythme plus rapide que celui attendu, ce qui est associé à une morbidité et une mortalité accrues. Une progression rapide (ou « *rapid decline in kidney function* » selon le groupe KDIGO) est définie par un déclin soutenu du DFGe de plus de 5 ml/min/1,73 m² par an. Il existe peu d'études servant de guide pour établir une définition optimale de « progression rapide ». De telles études nécessitent un long suivi avec des analyses biologiques fréquentes permettant des estimations plus précises de la fonction rénale et de son évolution. Dans des études de cohortes de la population générale les approches pour définir un déclin de la fonction rénale étaient basées sur le taux absolu de perte [97-99] ou le pourcentage de changement du DFG [100, 101]. Ces études ont montré qu'un déclin plus rapide de la fonction rénale est associé à un risque accru d'évènements cliniques y compris la mortalité et les évènements cardiovasculaires. L'impact de l'albuminurie sur la « progression rapide » de la maladie rénale a été étudié dans la population générale où la vitesse du déclin de la fonction rénale était deux fois plus importante en présence de protéinurie [102, 103] et dans le diabète où le risque de progression vers la protéinurie était 200 à 400% fois plus important chez les sujets micro-albuminuriques par rapport à ceux avec albuminurie normale [104, 105]. Des études de suivi à long terme ont également montré une association entre l'albuminurie à l'entrée de l'étude et le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale chez les patients diabétiques [106, 107].

5.2- Critère « *Certain drop in eGFR* » du groupe KDIGO

En raison de la difficulté d'établir une définition unique de « progression rapide de la maladie rénale » le groupe KDIGO a proposé deux approches basées sur l'utilité clinique et la facilité d'usage. La première approche comprend un changement de classe du DFGe (par exemple un passage de la classe G2 à la classe G3a) associé à une diminution de 25% ou plus du DFGe. Cette approche permet qu'une diminution du DFGe de 61 à 59 ml/min/1,73 m², par exemple, qui correspond à un changement de classe mais à une variation minimale du DFG, ne soit pas interprétée comme une progression de l'atteinte rénale. Un changement inférieur à 25% sur deux estimations du DFG reflèterait plus une variation physiologique qu'une vraie évolution de l'atteinte rénale. L'évaluation de la progression de la fonction rénale par cette approche est connue sous le nom de « *Certain drop in eGFR* ». (Tableau 3). Comparés à des patients avec DFGe stable, les sujets qui connaissent ce « drop » ont un risque de mortalité toutes causes confondues et d'insuffisance rénale terminale, multiplié par 2 et 5, respectivement (étude

AKDN [108, 109]). La deuxième approche pour définir la progression de la maladie rénale consiste en une analyse de pente ; le déclin de la fonction rénale est défini par le taux de changement du DFG exprimé en valeur absolue et en pourcentage. De manière similaire à l'approche par le critère « Certain drop in eGFR », appliquée sur les données de l'étude AKDN, le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale était multiplié par deux pour chaque diminution de 1 ml par an du DFG [96].

Tableau 3. Critère « Certain drop in eGFR » de progression de la maladie rénale chronique selon le groupe KDIGO

Le « drop » correspond à une baisse de catégorie de DFG accompagnée d'une diminution de $\geq 25\%$ du DFG à l'inclusion (adapté de [96])

	Catégorie de DFG	ml/min/1,73 m ²
G1	Normal ou augmenté	≥ 90
G2	Légèrement diminué	89-60
G3a	Légèrement à modérément diminué	59-45
G3b	Modérément à sévèrement diminué	44-30
G4	Sévèrement diminué	29-15
G5	Insuffisance rénale terminale	<15

6- Complications de la maladie rénale chronique

En plus de la perte progressive de la fonction rénale, la MRC est associée à de multiples complications à l'origine de morbidités diverses, d'une baisse de la qualité de vie des patients et de mort prématurée. Chez les malades rénaux, la maladie cardiovasculaire est plus fréquente, plus sévère et se manifeste de manière différente (maladie coronarienne atypique, cardiomyopathie urémique, maladie vasculaire périphérique) par rapport aux sujets sans maladie rénale. La maladie cardiovasculaire reste la cause majeure de décès chez les sujets atteints de MRC [110], et est à l'origine de près de la moitié des décès dans cette population [92]. Même pour des diminutions modérées du DFG, comme au stade précoce de la maladie, le risque cardiovasculaire est augmenté [111-113]. Des études dans la population générale, dont une méta-analyse de 14 études, ont montré qu'en plus des facteurs de risque cardiovasculaire connus du score de Framingham, un DFG bas et la présence d'albuminurie possédaient, de manière indépendante, une valeur prédictive de d'évènements

cardiovasculaires et de mortalité [114-117]. Ainsi, la progression en sévérité de l'atteinte rénale traduit pour les patients une évolution de leur risque cardiovasculaire, en compétition avec le risque rénal ; le risque de mortalité devient plus probable que celui de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Au risque cardiovasculaire s'ajoutent d'autres complications de la MRC : une anémie due à la diminution de production d'érythropoïétine par les cellules péri-tubulaires du rein, des troubles biochimiques (métabolisme minéral de l'os, hyperphosphatémie), une acidose métabolique, des troubles cognitifs, des neuropathies, une diminution de la fertilité, une plus grande susceptibilité aux infections ainsi que des événements rénaux aigus [92, 118-120].

7. Prise en charge de la maladie rénale chronique

La prise en charge médicale des patients avec MRC a donc pour but 1) de retarder l'évolution « naturelle » de la maladie, 2) de prévenir ou de traiter les complications et 3) d'informer les patients et de les préparer au traitement de suppléance (si applicable) ou aux soins palliatifs.

7.1- Ralentir la progression de la maladie rénale

L'intervention standard pour ralentir la progression de la maladie rénale reste le contrôle de la pression artérielle [121]. Selon les recommandations du JNC (Joint National Committee on hypertension), l'objectif à atteindre en termes de pression artérielle est $\leq 140/90$ mmHg chez les patients avec MRC en l'absence de diabète et de protéinurie importante (<1 g/24h) [122], et $<130/80$ mmHg chez les diabétiques et les patients avec protéinurie persistante (>1 g/24h) [123]. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les bloqueurs du récepteur de l'angiotensine (ARBs pour Angiotensin Receptor Blockers), souvent prescrits avec un diurétique, sont le premier choix d'antihypertenseurs [92, 124]. L'approche anti-hypertensive par les IEC ou les ARBs est largement préconisée dans la néphropathie protéinurique diabétique et non-diabétique (Figure 4) [125]. Bien qu'un traitement par IEC ou ARBs réduise la protéinurie en diminuant la sécrétion ou l'activité de l'angiotensine II, une dilatation de l'artériole efférente et une diminution de la pression intra-glomérulaire et du DFG se produisent ; une dégradation aiguë de la fonction rénale peut se produire en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose unilatérale sur un rein fonctionnellement unique [92]. Par ailleurs, l'effet anti-protéinurique des IEC ou ARBs est potentialisé par une restriction des apports en sodium dans l'alimentation et/ou un traitement diurétique. En effet, un régime riche en sodium est à l'origine d'une résistance aux traitements antihypertenseurs. Aux stades avancés de la MRC,

la rétention sodique (et l'expansion du volume intravasculaire consécutive) contribue à l'hypertension ; un traitement diurétique permet une réduction efficace de la pression artérielle [126]. L'effet de l'inhibition du système rénine-angiotensine sur la progression de la maladie rénale semble proportionnel à l'effet antihypertenseur et anti-protéinurique. La dissociation de l'effet protecteur de l'inhibition du système rénine-angiotensine de l'effet antihypertenseur reste difficile ; une néprotection efficace, en particulier dans la néphropathie diabétique, semble réalisable en diminuant la pression artérielle quel que soit l'agent pharmacologique utilisé à cette fin [127, 128]. En raison d'une hyperkaliémie ou d'une diminution du DFG possibles, la mise en place d'un traitement par IEC ou ARBs nécessite un suivi des patients (potassium plasmatique et DFG) durant les premières semaines de traitement ou peut nécessiter une approche par escalade de dose [126].

Le contrôle glycémique permet aussi de ralentir la progression de la néphropathie diabétique : une hémoglobine glyquée (HbA1c) aux alentours de 7% est recommandée. La valeur cible est légèrement plus élevée pour les sujets avec insuffisance rénale sévère ou terminale [129, 130].

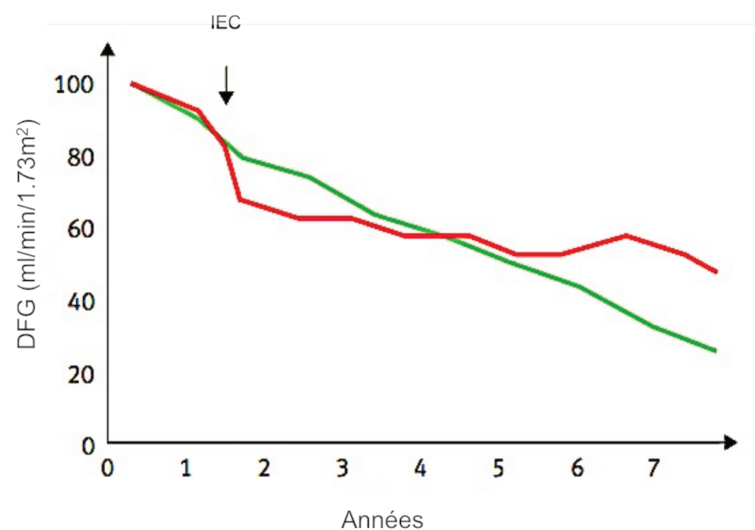


Figure 4. Effet bénéfique d'une thérapie par IEC (ou ARBs) sur la protéinurie et la progression de la néphropathie.

La courbe en vert représente l'évolution naturelle associée à la protéinurie dans la MRC. La courbe en rouge montre le déclin aigu du DFG suite à l'initiation d'un traitement par IEC, suivi d'une diminution du débit de progression de la maladie. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARBs : bloqueurs du récepteur de l'angiotensine ([92]).

Enfin, la prévention de l'évolution de l'atteinte rénale repose aussi et surtout sur une adaptation des doses des différents traitements instaurés. Le DFG diminué au cours de la MRC est associé à une altération de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de nombreux médicaments. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont les médicaments les plus courants ayant des effets délétères sur l'hémodynamique rénale et qui sont susceptibles de précipiter une crise d'insuffisance rénale aiguë sur fond de MRC en inhibant les prostaglandines vasodilatatrices, notamment en présence d'autres facteurs qui diminuent la perfusion rénale (déshydratation, insuffisance cardiaque). Les AINS doivent être évités notamment quand le stade 4 de la MRC s'installe (DFGe <30 ml/min/1,73 m²), limités aux stades plus précoces de la maladie rénale et utilisés avec précaution extrême en combinaison avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou des diurétiques [126]. D'autres médicaments néphrotoxiques comprennent des antibiotiques comme la gentamycine, les produits de contraste iodés ou contenant du gadolinium. L'utilisation de ces produits dépendra du ratio bénéfice/risque et si indispensable, se fera à des doses plus faibles. Une bonne hydratation permet aussi de réduire la néphrotoxicité [92].

7.2- Prévenir et traiter les complications cardiovasculaires

Les sujets atteints de MRC sont à risque élevé de maladie cardiovasculaire qui elle-même est un facteur de risque de maladie rénale. A l'heure actuelle, il est recommandé d'appliquer aux malades rénaux les mêmes interventions considérées les plus efficaces pour diminuer le risque de maladie cardiovasculaire dans la population générale. Peu d'essais cliniques ont été spécialement conçus pour évaluer l'effet d'une intervention sur les facteurs de risques cardiovasculaires ou sur la maladie cardiovasculaire chez les sujets avec MRC. Cependant, le traitement des patients avec facteurs de risque cardiovasculaire est efficace au stade précoce de la MRC, et dans les études interventionnelles cardiovasculaires, le sous-groupe de sujets avec maladie rénale semble bénéficier autant ou plus que le sous-groupe sans maladie rénale de l'intervention préventive ou curative de la maladie cardiovasculaire [111, 131]. En revanche, à des stades avancés de la MRC, il existe toujours une incertitude sur le bénéfice associé à l'utilisation d'hypolipémiants. Deux études interventionnelles sur le traitement par statines des patients hémodialysés (dont une chez des sujets diabétiques) n'ont pas conclu à l'efficacité de ces médicaments dans la réduction des événements cardiovasculaires [132, 133]. Par ailleurs, chez les sujets adultes avec MRC, l'utilisation de l'aspirine à faible dose est recommandée comme prévention tertiaire de maladie cardiovasculaire, sauf dans les situations où le risque d'hémorragie l'emporte. Contrairement aux AINS, l'aspirine à faible

dose n'est pas associée à une insuffisance rénale aiguë ou une évolution plus rapide de la maladie [134].

8- La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique, une des principales complications du diabète (type 1 et 2), est devenue la cause majeure de maladie rénale chronique et la première cause d'entrée en dialyse dans le monde occidental avec une même tendance observée dans les pays en voie de développement [135, 136]. La progression en sévérité de l'atteinte rénale est associée à de nombreuses complications notamment un risque accru d'évènements cardiovasculaires et de mort prématurée [136, 137].

Classiquement, la néphropathie diabétique correspond à une détérioration fonctionnelle du rein qui se développe sur plusieurs années. Elle est caractérisée par une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, accompagnée d'une augmentation de la pression artérielle et d'une diminution du DFG. Vers la fin des années 80, Mogensen a proposé une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la néphropathie diabétique chez le diabétique de type 1. Cette classification est toujours d'actualité. A son stade précoce (stade 1), la néphropathie diabétique est caractérisée par une hyperperfusion et une hyperfiltration glomérulaires. L'atteinte rénale est cliniquement silencieuse. Sur le plan histologique, on décrit un épaississement de la membrane basale glomérulaire, une hypertrophie glomérulaire, une expansion mésangiale ainsi qu'un dépôt de matrice extracellulaire dans le glomérule (stade 2). Les premiers symptômes cliniques surviennent 5 à 10 ans après la survenue du diabète et se manifestent, en premier lieu, par l'apparition d'un taux relativement faible mais anormal d'albumine dans les urines (stade 3). A ce stade, la néphropathie est encore réversible. Cependant, en l'absence de prise en charge, elle évolue en une forme avérée (80% des cas) caractérisée par l'apparition d'une protéinurie et d'une hypertension (Stade 4) conduisant, à terme, à une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse voire une greffe du rein (Stade 5) [138]. Et une hypertrophie avec une augmentation de l'excrétion d'albumine urinaire. Dans le diabète de type 2, les patients présentent généralement des comorbidités (hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertension, obésité), le plus souvent précoces à l'atteinte rénale voire au diabète. La progression de l'atteinte rénale dans le diabète de type 2 suit globalement la même course évolutive qu'au cours du diabète de type 1 mais les lésions vasculaires rénales sont plus marquées, donnant un tableau mixte associant néphropathie hypertensive et maladie rénovasculaire [139].

III. VASOPRESSINE/COPEPTINE ET MALADIE RENALE

La maladie rénale chronique (MRC) est actuellement reconnue comme un problème mondial de santé publique [78]. La prévalence et les complications associées à la MRC sont en croissance continue notamment dans les pays à revenus faibles et moyens [95, 140]. Jusqu'ici, les stratégies thérapeutiques pour retarder ou prévenir l'évolution de la MRC étaient axées sur la diminution des apports protéiques, le contrôle de la pression artérielle et le blocage du système rénine-angiotensine. Malgré le progrès accompli, les résultats ne sont pas complètement satisfaisants et il existe toujours un besoin d'identifier les facteurs modifiables responsables de l'augmentation de l'incidence de la MRC. Depuis quelques années, un plus grand intérêt est accordé en recherche clinique à l'hydratation et à la vasopressine dans la mesure où ces derniers sont apparus comme des facteurs étroitement liés à la santé rénale et ce dans divers contextes cliniques [136, 141, 142]. En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont montré une association entre la vasopressine et la maladie rénale dans des cohortes de la population générale ainsi que dans des cohortes de patients avec condition médicale spécifique (diabète type 1 et 2, transplantation rénale, polykystose rénale, etc.). Ces études étaient basées sur des données sur l'apport hydrique journalier, sur le volume et l'osmolalité urinaires, sur les concentrations plasmatiques de copeptine (comme marqueur de la sécrétion de vasopressine) ou encore sur des traitements avec des antagonistes sélectifs du récepteur V2 de la vasopressine. La probabilité d'un lien causal entre des concentrations élevées de vasopressine et le déclin de la fonction rénale est fortement appuyé par la démonstration dans des modèles animaux de l'effet pro-albuminurique de la vasopressine en conditions normales et au cours de la néphropathie diabétique. Cette partie est consacrée à une revue générale des études expérimentales et cliniques/épidémiologiques qui ont montré les effets délétères de la vasopressine et l'effet protecteur de l'hydratation sur la fonction rénale.

1- Etudes expérimentales

De nombreuses études expérimentales ont montré chez la souris et le rat, qu'à des concentrations élevées la vasopressine pouvait avoir des effets délétères sur le rein. En 1990, Bouby et coll. ont montré qu'une diminution des concentrations de vasopressine et en conséquence de l'activité de concentration des urines par une augmentation de la prise hydrique chez des rats avec une réduction 5/6^{ème} de la masse rénale (modèle classique

d'atteinte rénale progressive) améliorait la protéinurie, l'hypertrophie rénale, les lésions glomérulaires et interstitielles et la mortalité par rapport à des rats néphrectomisés 5/6 non « traités » avec de l'eau. Ces résultats ont été répliqués et confirmés par Sugiura et coll. en 1999 [143, 144]. Par ailleurs, chez des rats Brattleboro (qui sont génétiquement dépourvus de vasopressine), l'atteinte rénale (à savoir hypertrophie rénale, hyperfiltration, et protéinurie) suite à une néphrectomie 5/6^{ème} était atténuée par rapport à des rats avec sécrétion normale de vasopressine [145, 146]. Par ailleurs, une perfusion chronique de dDAVP (ou desmopressine), un agoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine induit une aggravation de l'atteinte rénale avec une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine aussi bien chez les rats que chez des sujets. Cet effet n'est pas observé chez les patients atteints de diabète insipide néphrogénique associé à une mutation du récepteur V2. En revanche, il est décrit chez les sujets avec diabète insipide associé à des mutations de l'AQP. L'ensemble de ces observations confirme l'implication du récepteur V2 dans les effets délétères de la vasopressine sur le rein [147]. De plus, Okada et coll. ont montré que le blocage sélectif des récepteurs V1a ou des récepteurs V2 diminuait l'excrétion urinaire de protéines et les lésions histologiques dans le rein de rats avec néphropathie induite par l'adriamycine [148]. Le blocage sélectif du récepteur V2 par le tolvaptan a réduit la protéinurie et la créatininémie et amélioré les lésions podocytaires dans un modèle expérimental de néphropathie avec lésions glomérulaires (induite par la puromycine) [149]. Une autre étude chez des rats néphrectomisés au 5/6^{ème} a montré que l'administration dans l'eau de boisson d'un antagoniste non-sélectif des récepteurs de la vasopressine (RWJ-677070) réduisait la pression artérielle et atténuait les lésions parenchymateuses ainsi que la protéinurie. Cet effet était additif à celui du blocage du système rénine-angiotensine [150].

2- Etudes cliniques/épidémiologiques

2.1- Données épidémiologiques sur l'effet bénéfique de l'hydratation sur la fonction rénale

L'impact de l'équilibre hydrique sur la fonction rénale est également soutenu par des données épidémiologiques même si une des premières études à s'intéresser au lien entre l'axe hydratation-vasopressine et le déclin de la fonction rénale n'avait pas abouti à une conclusion favorable à l'effet protecteur de l'eau. En effet, dans une analyse rétrospective des données de 581 patients de l'étude MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study), avec un DFGe entre 25 et 55 ml/min/1,73 m² à l'entrée de l'étude, un volume urinaire plus important était associé à un déclin plus rapide de la fonction rénale apprécié par la pente du DFG au cours du

suivi (2,3 années) [151]. Cependant l'ajustement, dans le modèle statistique, sur des facteurs confondants tels que la protéinurie, la pression artérielle, un traitement par diurétique, IEC, β -bloquants et inhibiteurs calciques, a permis de supprimer cette association. En raison de l'effet des diurétiques sur le débit urinaire et de la diminution de la perfusion rénale provoquée par certains antihypertenseurs, l'utilisation de ces traitements pourrait être à l'origine de l'association observée entre un plus grand volume urinaire, une plus faible osmolalité urinaire et un déclin plus rapide de la fonction rénale. Cette étude souligne l'importance, dans les études observationnelles, d'ajuster sur les variables à l'inclusion notamment lorsqu'on cherche une association potentielle de causalité. Depuis, six autres études observationnelles chez l'homme ont été conduites. Deux études de la population générale australienne ont abouti à des conclusions différentes sur l'association entre l'apport hydrique (eau exclue) et la fonction rénale. Dans la première étude, il s'agissait de deux enquêtes transversales avec 2744 et 2476 sujets qui ont complété un questionnaire diététique ainsi qu'un examen biologique, y compris des mesures du DFG à l'inclusion. La deuxième étude a été menée sur 1207 sujets des 2744 participants de la première enquête ; une détermination du DFG de ces sujets a été réalisée dix ans plus tard. Dans leur analyse transversale, Strippoli et coll. ont trouvé que le risque de MRC et le déclin annuel du DFG estimé (en utilisant la formule de Cockcroft-Gault et l'équation de l'étude MDRD) étaient inversement corrélés à l'apport hydrique journalier déclaré. La MRC était définie par un DFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Une prise hydrique $>2,5 \text{ L/jour}$ ou $>3,2 \text{ L/jour}$ était associée avec une réduction de la prévalence de MRC de 30 et 50%, respectivement, par rapport à une prise hydrique $<1,8 \text{ L/jour}$ [152]. En revanche, l'association de l'apport hydrique et la prévalence de la MRC n'a pas été trouvée dans les analyses longitudinales [153]. La non-concordance des résultats pourrait être expliquée par un manque de puissance de l'étude prospective. De même, une analyse transversale des données de l'enquête NHANES (US National Health and Nutrition Examination Survey), a montré que la prévalence de MRC (définie par un DFG entre 30 et $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) était plus importante chez les sujets avec l'apport hydrique le plus bas, comparés à ceux avec l'apport le plus haut. L'association n'était pas statistiquement significative mais après stratification des sujets en groupes « apport hydrique par l'eau seule » vs « autres boissons (jus de fruits et de légumes, café, thé, alcool, boissons sucrées, lait ou boissons lactières) », la MRC était significativement associée à une faible consommation d'eau [154]. Par ailleurs, dans une étude prospective de cohorte de la population générale canadienne ($n=2\,148$), avec un suivi de 6 ans, le risque de déclin modéré ($1\text{--}4,9 \%$ par an) ou

rapide (>5% par an) de la fonction rénale était deux fois plus faible chez les sujets avec un volume urinaire (considéré alors comme marqueur du statut d'hydratation) supérieur à 3 L/jour 24 h à l'entrée de l'étude par rapport aux sujets du groupe témoin (volume urinaire de 1 à 1,9 L/jour) [155]. De même, Une étude menée chez 273 patients avec MRC établie (stade 1 à 4), a montré une association positive entre une osmolalité urinaire élevée à l'entrée de l'étude et le risque d'initiation de dialyse, après ajustement sur les facteurs de risque classiques. Après 72 mois de suivi, l'incidence estimée cumulée de la probabilité de dialyse était de 15%, de 24% et de 34% chez les patients avec osmolalité urinaire à l'inclusion de 315, de 510 et de 775 mosm/L, respectivement [156]. Les auteurs ont conclu que l'osmolalité urinaire dans la MRC était un facteur de risque potentiel modifiable par une augmentation de la consommation d'eau. Plus récemment, une grande étude de cohorte, portant sur 12000 sujets avec un suivi de 5 ans, a montré que la MRC corrélait avec l'osmolalité sérique à l'entrée de l'étude, un résultat qui laisse entendre qu'une faible consommation d'eau associée à une osmolalité élevée corrélait avec l'incidence de MRC [157].

Enfin, l'essai randomisé pilote «Water Intake in chronic disease Trial» (WIT, NCT01753466) a montré qu'une augmentation de l'apport en eau de 1 à 1,5 L/j en plus de la prise hydrique normale, chez des sujets atteints de MRC stade 3, était faisable et sûre, sans répercussion négatives sur la qualité de vie [158] et était associée à une diminution significative de la concentration plasmatique de copeptine [159]. L'étude pilote a été suivie par un essai randomisé contrôlé (WIT, NCT01766687) ayant pour objectif d'étudier l'effet d'une augmentation de l'apport en eau sur la fonction rénale chez des insuffisants rénaux stade 3. Le déclin de la fonction rénale a été évalué par la variation du DFG_e et de la clairance mesurée de la créatinine entre la date d'entrée et la fin de l'étude, soit 12 mois. Le ratio albumine : créatinine à l'inclusion, à la fin de l'étude et sa variation au cours du suivi ont également été évalués. L'essai a été conclu en avril 2017.

2.2- Copeptine et risque de maladie rénale chronique dans la population générale

La copeptine, fraction C-terminale du précurseur de la vasopressine est co-sécrétée avec la vasopressine. Stable, facile à doser, avec des concentrations qui corrélaient avec celles de la vasopressine sur une large gamme d'osmolalités plasmatique et urinaire, et ce dans différents contextes cliniques, la copeptine est utilisée comme marqueur de la sécrétion de vasopressine. Une analyse transversale d'un échantillon de 7593 sujets de *PREVEND* (*Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease*), cohorte de la population générale néerlandaise, a montré une microalbuminurie (définie par une excrétion urinaire d'albumine ≥ 30 mg/24h) deux fois

plus fréquente dans le quintile supérieur comparé aux quintiles inférieurs de copeptine plasmatique. L'association est restée significative après ajustement sur le sexe, la pression artérielle et le DFG mesurés à l'entrée de l'étude [160]. Dans la cohorte suédoise *MDCS-CC* (*Malmö Diet and Cancer Study - Cardiovascular Cohort*), chez 2064 sujets avec un suivi de 15 ans, la copeptinémie était fortement associée à l'apparition d'albuminurie. Cette association était indépendante de l'hypertension et du diabète incidents [161]. Roussel et coll. étaient les premiers à étudier l'effet des concentrations élevées de copeptine sur le risque de MRC dans la population générale : dans la cohorte française *DESIR* (*Data from Epidemiological Study on Insulin Resistance Syndrome*) la copeptine mesurée à l'entrée de l'étude était associée au déclin du DFG et à l'évolution vers la MRC au cours des 9 ans de suivi. La MRC a été définie selon deux critères, un DFG $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et le critère « Certain drop in eGFR » du groupe KDIGO [162, 163]. Les résultats obtenus dans la population générale française ont été récemment reproduits dans un échantillon de 3186 sujets de la cohorte suédoise *MDCS-CC* [164]. La cohérence des observations soutient la valeur pronostique de la copeptine dans le déclin du DFG et le risque de MRC dans la population générale.

L'implication de la vasopressine dans la polykystose rénale a également fait l'objet de nombreuses études. Une osmolalité urinaire (déterminée sur les urines de 24 h) élevée était associée à un déclin plus rapide du DFG chez des patients de la cohorte *CRISP* (*The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease*), au cours d'un suivi de 6 ans [165]. De même, des concentrations élevées de copeptine étaient associées à la sévérité de la maladie [25] et à sa progression évaluée par un changement du DFG et/ou du volume du rein [23, 24]. Par ailleurs, une étude multicentrique multinationale randomisée contrôlée en double aveugle (TEMPO 3 : 4 pour Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) a testé l'efficacité de l'antagonisme des effets de la vasopressine sur la progression de la maladie rénale. Dans cet essai de 3 ans de suivi, 1445 sujets atteints de polykystose rénale mais avec une fonction rénale relativement conservée ont été randomisés en deux groupes : un groupe traité par le tolvaptan, un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine et un groupe traité par placebo. Le traitement par le tolvaptan a atténué l'augmentation du volume de rein total et le déclin de la fonction rénale par rapport au placebo. Chez les sujets traités par le tolvaptan les effets indésirables liés à la polykystose rénale (douleurs, hématurie, infections urinaires) étaient moins fréquents. En revanche, le traitement était associé à beaucoup d'effets

secondaires (polyurie, soif, nycturie, élévation des transaminases et du sodium plasmatique) ce qui résultait en un taux d'abandon important (15,4% vs 5,0% dans le groupe témoin) [166]. Une analyse post hoc de l'essai TEMPO 3 : 4 a confirmé les effets bénéfiques du tolvaptan (atténuation du volume de rein total et de la vitesse de déclin de la fonction rénale) chez les insuffisants rénaux stade 1-3 [167]. Une analyse plus récente de ces mêmes données a montré que le tolvaptan diminuait l'albuminurie par rapport au placebo, un effet indépendant de la pression artérielle. L'efficacité du traitement par tolvaptan sur le volume de rein total et le déclin du DFGe était plus évidente chez les patients qui avaient une albuminurie plus élevée [168].

3- Vasopressine et maladie rénale au cours du diabète

Les concentrations plasmatiques de vasopressine sont augmentées chez les sujets avec un diabète de type 1 ou 2 ainsi que dans les modèles animaux avec diabète spontané ou induit par la streptozotocine [56]. Les causes d'élévation des taux de vasopressine au cours du diabète ne sont pas entièrement élucidées mais parmi les hypothèses émises une constriction du volume extracellulaire induite par la glycosurie dans le diabète incontrôlé et/ou une réinitialisation de l'osmorécepteur pour la régulation osmotique de la sécrétion de vasopressine [169]. D'un point de vue adaptatif, l'élévation de la vasopressine serait bénéfique à court terme puisqu'en augmentant l'activité de concentration urinaire, elle limite les quantités d'eau nécessaires à l'excrétion de la charge en solutés représentés essentiellement par le glucose [56, 170]. En revanche, à long terme des concentrations élevées de façon chronique de vasopressine sont délétères pour le rein. De nombreuses études épidémiologiques observationnelles et des données expérimentales sont à l'appui de cette hypothèse.

3.1- Etudes expérimentales

La contribution de la vasopressine au stade précoce de la néphropathie diabétique – hyperfiltration glomérulaire, albuminurie et hypertrophie rénale – a été étudiée chez des rats Brattleboro rendus diabétiques par une injection de streptozotocine. Les rats ont été suivis pendant 4 semaines et comparés à des rats Long-Evans rendus diabétiques aussi (groupe témoin). A la fin de l'étude, la clairance de la créatinine et l'excrétion urinaire d'albumine étaient augmentées chez les rats témoins et sont restées inchangées chez les rats Brattleboro. L'hypertrophie rénale était également atténuée chez les rats diabétiques dépourvus de

vasopressine [171]. Ces résultats montrent que la vasopressine est fortement impliquée dans les complications rénales du diabète. L'implication du récepteur V2 de la vasopressine dans les effets délétères de l'hormone a été étudiée chez des rats Wistar, avec sécrétion normale de vasopressine, atteints de diabète insulino-prive induit par la streptozotocine. Les rats ont été répartis en deux groupes : groupe témoin et groupe traité. Ce dernier a été traité pendant trois mois avec un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine (*SR121463*, Sanofi Aventis) à des doses réduisant l'osmolalité urinaire à un niveau proche de l'osmolalité plasmatique, aux alentours de 400 mosm/L. Le blocage des récepteur V2 a empêché la hausse de l'albuminurie qui était deux fois plus basse dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. Le traitement n'a pas eu d'effet sur la clairance de la créatinine, l'évolution de la glycémie et de l'excrétion urinaire de glucose qui étaient similaires dans les deux groupes, traité et témoin. Dans cette étude, une grande variabilité dans l'excrétion urinaire d'albumine et de la clairance de créatinine au cours du temps a été observée dans le groupe diabétique témoin. A la fin de l'étude, on a noté chez les rats non-traités de fortes corrélations entre la clairance de la créatinine ou l'excrétion urinaire d'albumine et la réabsorption d'eau T^H_2O , meilleur indice de l'activité de concentration des urines [172]. Les signes précoces de la néphropathie diabétique étaient plus prononcés chez les rats qui avaient l'activité de concentration des urines la plus forte. Ces observations suggèrent que chez les rats comme chez les êtres humains, la susceptibilité individuelle à la néphropathie diabétique est variable et que la VP par son effet antidiurétique joue un rôle dans le stade précoce de la maladie rénale au cours du diabète type 1.

Les effets délétères de la vasopressine sur le rein et l'effet rénoprotecteur du blocage de son récepteur V2 ont également été étudiés dans un modèle de diabète type 2. Cette étude correspond au volet expérimental de la thèse qui sera détaillé plus loin dans le manuscrit.

3.2- Etudes épidémiologiques

Les effets de la copeptine plasmatique ont été explorés dans plusieurs cohortes de sujets diabétiques type 2. Dans une étude du groupe réalisée sur les données de 3101 sujets diabétiques type 2 avec albuminurie persistante (micro- ou macro-albuminurie), de la cohorte DIABHYCAR (non-insulin dependent DIABetes, Hypertension, microalbuminuria or proteinuria, Cardiovascular events and Ramipril), une copeptinémie élevée à l'entrée de l'étude était associée à un déclin plus rapide du DFGe au cours d'un suivi d'une durée médiane de 5 ans [27]. L'association était significative après ajustement sur l'âge, la durée du

diabète, la pression artérielle, les taux de HbA1c, l'excrétion urinaire d'albumine et le DFGe à l'entrée de l'étude. Dans la cohorte suédoise ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), chez 1 328 sujets récemment diagnostiqués diabétiques type 2, avec un suivi de 6,5 ans, une copeptinémie élevée était associée d'une part à des valeurs de DFGe plus faibles et de ratio albumine/créatinine urinaires plus élevées à l'entrée de l'étude et d'autre part à un déclin plus rapide du DFGe [26] ainsi qu'à la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues pendant le suivi [173]. Chez des sujets suédois récemment diagnostiqués diabétiques (The Skaraborg -Diabetes Register), une copeptinémie élevée était encore une fois associée au déclin du DFGe après 12 ans de suivi [174]. La valeur pronostique de la copeptine plasmatique est aussi pertinente dans le diabète de type 1. Dans l'étude transversale CACT1 (Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes), une copeptinémie élevée était fortement associée à la maladie rénale diabétique et à la maladie coronaire [175]. Plus récemment, nous avons montré que ces associations restent valables en prospectif. Dans deux cohortes de patients diabétiques type 1 (GENESIS et GENEDIAB), la copeptine était associée avec la prévalence de néphropathie diabétique établie et avancée. Au cours du suivi (durée médiane de 10,2 et 5,0 ans pour GENEDIAB et GENESIS, respectivement), la copeptine à l'entrée de l'étude dans les tertiles sexe-spécifique supérieurs était associée à une plus grande incidence d'insuffisance rénale terminale (HR tertile 3 vs tertile 1 : 26,5 [95% CI 8,0-163,3 ; $p < 0.0001$], d'évènements cardiovasculaires (HR 2.2 [95% CI 1,2-4,0 ; $p = 0.01$]), et de mortalité toutes causes confondues (HR 3,3 [95% CI 1,8-6,5 ; $p < 0.0001$]). L'association de la copeptinémie de base avec le risque d'insuffisance rénale terminale était indépendante des facteurs de risque classiques, à savoir l'âge, la durée du diabète, la pression artérielle, l'HbA1c, le DFGe et l'excrétion urinaire d'albumine à l'inclusion [18]. Enfin, dans une étude transversale cas- témoins (cas : micro-albuminurie ≥ 30 mg/g ; témoins : normo-albuminurie < 10 mg/g, matché sur l'âge et la durée du diabète) réalisée chez des hommes uniquement, les sujets albuminuriques avaient des concentrations de copeptine plus élevées par rapport aux sujets normo-albuminuriques dans le témoin. La copeptinémie plus élevée était associée à une albuminurie et un DFG altéré, une association indépendante des facteurs de risques connus [176].

4- Mécanismes des effets délétères de la vasopressine sur le rein

Le mécanisme par lequel la vasopressine exerce un effet délétère sur la fonction rénale n'est pas entièrement élucidé. Plusieurs hypothèses sont proposées (Figure 5).

4.1- Hyperfiltration et hypertension glomérulaire

La relation entre l'activité de concentration des urines et le DFG permet au rein de réaliser le meilleur compromis entre une excrétion efficace des déchets azotés et une conservation optimale de l'eau. En effet, l'excrétion fractionnelle de l'urée diminue fortement à faible débit urinaire [177, 178], ceci est dû à deux effets additifs : 1) la réabsorption de l'urée le long du canal collecteur augmente en raison d'un temps de contact plus long et d'un gradient de concentration trans-épithélial qui s'élève progressivement, 2) la vasopressine par son action sur les transporteurs de l'urée au niveau de la partie médullaire interne terminale du canal collecteur, favorise la diffusion de l'urée dans l'interstitium médullaire interne, ce qui augmente l'osmolalité à ce niveau et maximise la réabsorption de l'eau. En conséquence à la diminution de l'efficacité d'excrétion de l'urée à bas débit urinaire, la concentration plasmatique d'urée augmente, une hyperfiltration s'installe pour atténuer cette augmentation [177]. Mais quel est le mécanisme intrarénal qui induit cette hyperfiltration vasopressine et urée-dépendante ? On suppose que le signal au niveau de la macula densa qui initie le rétrocontrôle tubuloglomérulaire du DFG est influencé par les variations des concentrations d'urée et de sodium dans la branche ascendante épaisse corticale qui résultent de la variation de sécrétion et de recyclage de l'urée [179]. Ainsi, une réabsorption augmentée de l'urée et de l'eau sous l'effet de la vasopressine (effet V2-dépendant) diminue la concentration en sodium au niveau de la macula densa ce qui réprime le signal de rétrocontrôle du DFG, d'où l'hyperfiltration. La diminution de la concentration de sodium dans la macula densa induit également une réponse tubuloglomérulaire adaptative conduisant à une augmentation de la pression capillaire intraglomérulaire (par une vasoconstriction V1a-dépendante) et du DFG. Pour résumer, en favorisant l'excrétion urinaire de l'urée, l'hyperfiltration associée à la vasopressine semble être un mécanisme d'adaptation approprié et protecteur de l'organisme contre l'accumulation de l'urée et d'autres déchets azotés. Néanmoins, le processus d'excrétion d'urée concentrée ainsi que d'autres produits du métabolisme et de l'hyperfiltration « adaptative » associée ne se limite pas aux dépenses énergétiques des mécanismes de transport actif nécessaires à la concentration des urines ; il est aussi à l'origine d'effets potentiellement nocifs dans le glomérule (hypertension) et dans des structures post-

glomérulaires du rein (en raison de l'énergie dépensée pour la réabsorption de la plupart des solutés filtrés) [179-182].

4.2- Stimulation du système rénine-angiotensine

L'interférence de la vasopressine dans l'hémodynamique rénale implique aussi son effet stimulateur du système rénine-angiotensine. Ainsi, des taux élevés de vasopressine stimulent la synthèse et la libération de rénine (un effet V2-dépendant) en augmentant la production d'AMPc et de GMPc dans les cellules juxta-glomérulaires et en stimulant l'expression de l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS) et de la cyclooxygénase 2 (COX-2) dans ces mêmes cellules. L'expression de la nNOS et de la COX-2 résulte d'une augmentation du Ca^{2+} et de l'AMPc intracellulaires [181]. La synthèse de la rénine constitue la première étape d'une cascade d'évènements bien caractérisés conduisant à une vasoconstriction et par suite à une hypertension systémique et glomérulaire. A noter qu'un blocage chronique du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par des antagonistes du récepteur de l'angiotensine, prévient l'albuminurie induite par la dDAVP indiquant que les effets de la vasopressine sur l'hémodynamique glomérulaire sont, au moins en partie, médiés par le système rénine-angiotensine [147].

4.3- Stimulation de la contraction et de la prolifération des cellules mésangiales

Une prolifération des cellules mésangiales et une accumulation augmentée de la matrice extracellulaire se produisent dans de nombreuses néphropathies. Le fait que la vasopressine soit impliquée dans la biologie des cellules mésangiales est un point pertinent pour la compréhension des maladies rénales. En effet les cellules mésangiales expriment des récepteurs V1a dont l'activation par la vasopressine induit une contraction des cellules et une mitogenèse et prolifération accrue lorsqu'elles sont exposées de façon prolongée à la vasopressine [183]. De plus, l'activation des récepteurs V1a dans ces cellules inhibe l'apoptose ce qui pourrait conduire à une expansion et une accumulation de la matrice mésangiale [181, 182, 184].

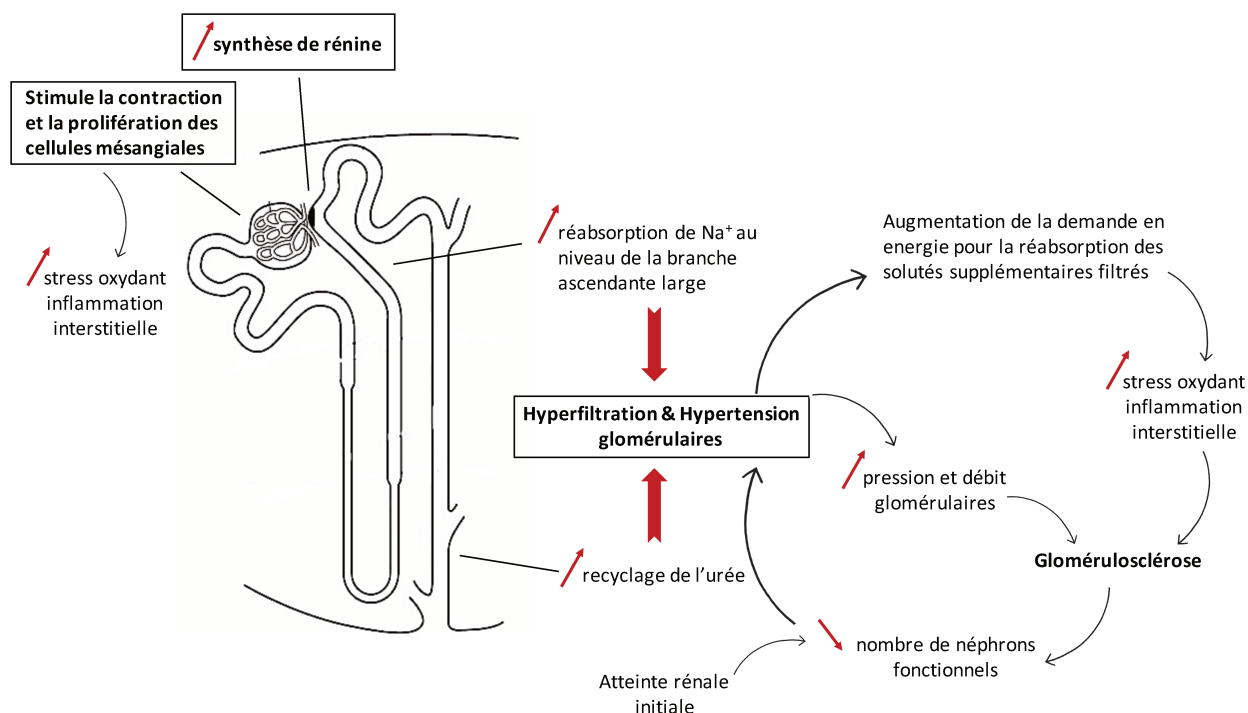


Figure 5. Mécanismes potentiels des effets délétères de l'action prolongée de la vasopressine sur la fonction rénale

Adapté de [179, 182]

5. Dimorphisme sexuel de la maladie rénale chronique

Un dimorphisme sexuel est documenté dans le domaine de la néphrologie : le développement de la maladie rénale, sa progression et ses caractéristiques ne sont pas les mêmes chez les hommes et chez les femmes. Selon de nombreuses études, la prévalence de MRC est plus élevée chez les femmes, mais les hommes seraient à plus grand risque d'insuffisance rénale terminale et de mortalité liée à l'insuffisance rénale terminale, ce qui indique que l'atteinte rénale est plus sévère et l'évolution de la maladie plus rapide chez eux (Figure 6) [185, 186]. En revanche, d'autres groupes n'ont pas noté de différence entre les deux sexes ou ont plutôt observé un plus grand risque de MRC et de progression vers l'insuffisance rénale terminale chez les femmes par rapport aux hommes [187-189]. L'effet du sexe sur l'atteinte rénale au cours du diabète est également discutable et les données disponibles sont contradictoires et non concluantes, mais de façon globale il semble que la différence observée entre les hommes et les femmes soit perdue dans la néphropathie diabétique, probablement à cause du déséquilibre hormonal associé au diabète [190, 191].

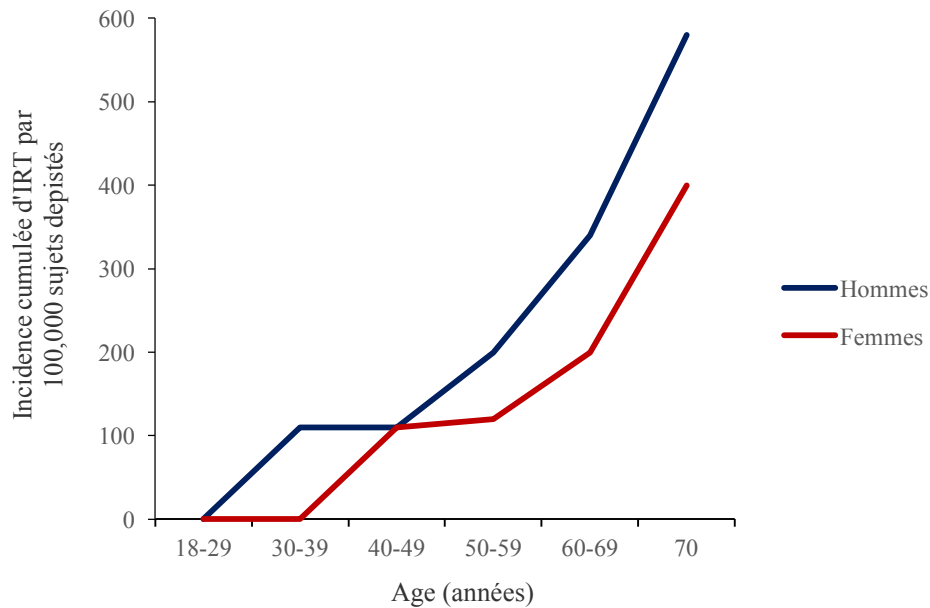


Figure 6. Incidence cumulée d'insuffisance rénale terminale par 100,000 sujets en fonction de l'âge chez les hommes et les femmes

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale reste faible chez les femmes en âge de reproduction et commence à s'élever 10 ans plus tard par rapport aux hommes (figure adaptée de [192]).

L'effet du sexe sur les facteurs de risque connus de la MRC a également été exploré, et comme pour la prévalence et l'évolution de la maladie, les données ne sont pas concluantes. Certaines études ont montré que l'obésité était un facteur de risque de MRC chez les femmes mais pas chez les hommes [193, 194]. D'autres études ont rapporté des résultats opposés [195, 196]. Dans un échantillon de 5488 sujets de la cohorte PREVEND, l'excrétion urinaire d'albumine était fortement associée au déclin de la fonction rénale chez les hommes, avec la glycémie et la pression artérielle systolique. Le tour de taille et le ratio cholestérol total/HDL avaient un effet positif sur la fonction rénale. En revanche, chez les femmes, la glycémie et la pression artérielle systolique étaient des facteurs de risque indépendants du déclin de la fonction rénale alors que les triglycérides étaient associés à un meilleur pronostic rénal [197]. Comme mentionné précédemment, des concentrations élevées de copeptine sont associées à une albuminurie et à un déclin de la fonction rénale dans la population générale. La concentration plasmatique de copeptine étant plus élevée chez les hommes que chez les femmes, on peut s'attendre alors à ce que les phénotypes associés à l'hormone diffèrent entre les deux sexes. En effet, au niveau métabolique, l'association entre une copeptinémie élevée et le risque de diabète type 2 dans la population générale n'est pas la même selon le sexe, ni

les études : dans la cohorte néerlandaise PREVEND, Abbasi et coll. ont montré qu'une que la valeur prédictive de la survenue du diabète type 2 de la copeptine était plus importante chez les femmes que chez les hommes [20]. En revanche, dans une analyse transversale des données de 1554 sujets de la cohorte allemande KORA F4, la copeptine était significativement associée au diabète type 2 uniquement chez les hommes et à l'hypertension chez les femmes [65]. Bien qu'ils ne soient pas directement comparables, les résultats contradictoires soulignent l'importance de prendre en compte l'effet possible du sexe lors de l'évaluation de la valeur prédictive de nouveaux biomarqueurs. D'une perspective rénale, la question sur l'existence d'un effet ou non du sexe sur l'association de la copeptine au déclin de la fonction rénale n'a pas été abordée.

ETUDE EXPERIMENTALE

Article: Antagonism of vasopressin V2 receptor improves albuminuria at the early stage of diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes [198]

Avec une croissance continue de la prévalence mondiale du diabète, la néphropathie diabétique est devenue la principale cause de maladie rénale chronique voire d'insuffisance rénale terminale. Au risque rénal s'associe un risque encore plus élevé d'évènements cardiovasculaires et de mortalité. A son stade précoce, la néphropathie est caractérisée par une élévation supra-physiologique du DFG. L'hyperfiltration glomérulaire est associée à une destruction progressive et irréversible du capital néphronique et par suite à un déclin de la fonction rénale. Depuis quelques années, un plus grand intérêt est accordé en recherche clinique à la vasopressine et à l'hydratation et à leur implication dans les maladies rénales. Ceci est en effet le résultat d'une part de travaux expérimentaux qui ont réussi à démontrer un lien causal entre l'action chronique de la vasopressine sur le rein, en particulier via son récepteur V2, qui aurait des effets délétères sur la fonction rénale, et d'autre part de données épidémiologiques soulignant l'association entre des concentrations élevées de copeptine (marqueur de la sécrétion de vasopressine) et le déclin de la fonction rénale. Les données chez l'animal et chez l'homme sont cohérentes aussi bien dans des conditions diabétiques que non-diabétiques. Des concentrations élevées de vasopressine sont observées dans le diabète type 1 et 2. Des travaux antérieurs de l'équipe ont montré que le blocage des récepteurs V2 de la vasopressine atténuait la progression de l'excrétion urinaire d'albumine, une caractéristique type de la néphropathie diabétique, dans un modèle de diabète insulino-prive (induit par la streptozotocine).

La question qui se pose est de savoir si la vasopressine contribue également aux complications rénales du diabète type 2 ? Et est-ce que ces effets impliquent le récepteur V2 ? Pour y répondre, nous avons conduit des expériences dans un modèle murin de diabète type 2 : la souris obèse diabétique *db/db*, porteuse d'une mutation du gène (sur un fond C57BLKS/J) du récepteur de la leptine. Un groupe de souris non-diabétiques *db/m* a également été inclus dans le protocole afin de valider le phénotype du diabète dans le groupe *db/db*. A sept semaines d'âge, l'ensemble des animaux ont été néphrectomisés du rein gauche, une procédure qui a pour but d'augmenter la vulnérabilité de la fonction rénale et d'accélérer

sa dégradation. Deux semaines après la procédure chirurgicale nous avons effectué des recueils urinaires et établi les données physiologiques basales des animaux. Les souris *db/db* ont été réparties en deux groupes : un groupe témoin et un groupe qui a reçu un traitement par un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine. Le traitement mélangé à la nourriture en poudre légèrement hydratée, a été administré pendant 12 semaines. Le protocole et les résultats de l'étude sont détaillés dans l'article ci-joint.

En résumé, le blocage chronique du récepteur V2 de la vasopressine a, comme attendu, entraîné une augmentation du débit urinaire et une diminution significative de l'osmolalité urinaire, signe d'une atténuation de l'activité de concentration des urines. Durant la période de traitement, le débit urinaire augmenté était compensé par une augmentation de la prise hydrique des animaux. Aucun effet du traitement n'a été observé sur la prise de masse corporelle, sur la glycémie, l'hématocrite ou la pression artérielle. Par ailleurs, nous avons noté un effet sur l'excrétion urinaire d'albumine. Dans le groupe *db/db* témoin, le ratio albumine/créatinine urinaire a augmenté au cours de l'étude. Dans le groupe traité, nous avons observé une diminution initiale de l'albuminurie, deux semaines après l'instauration du traitement, suivie d'une stabilisation pendant quatre semaines. Malgré l'augmentation du ratio albumine/créatinine urinaire dans le groupe *db/db* traité, à partir de la semaine 9, l'excrétion urinaire d'albumine est restée plus faible par rapport au groupe *db/db* témoin. Par ailleurs, la clairance de la créatinine a augmenté au cours du temps dans le groupe témoin alors qu'elle est restée relativement inchangée dans le groupe *db/db* traité. Ces résultats sont en accord avec les observations réalisées dans le diabète de type 1 chez le rat, ils suggèrent fortement une implication de la vasopressine, via son récepteur V2, dans les manifestations cliniques précoces de la néphropathie diabétique.



Antagonism of vasopressin V2 receptor improves albuminuria at the early stage of diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes



Ray El Boustany^{a,b,c}, Christopher Taveau^{a,b,d}, Catherine Chollet^{a,b,d}, Gilberto Velho^a, Lise Bankir^{a,b,d}, François Alhenc-Gelas^{a,b,d}, Ronan Roussel^{a,b,e,f}, Nadine Bouby^{a,b,d,*}

^a INSERM, UMRS_1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

^b Université Pierre & Marie Curie, Paris, France

^c Danone Research-R&D Waters, Hydration and Health Dept., Palaiseau, France

^d Université Paris Descartes, Paris, France

^e Université Paris Diderot, Paris, France

^f Département de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, DHU FIRE, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 January 2017

Received in revised form 7 February 2017

Accepted 3 April 2017

Available online 6 April 2017

Keywords:

Vasopressin

V2 receptor

Antagonist

Diabetic nephropathy

Type 2 diabetes

ABSTRACT

Aims: Vasopressin is increased in diabetes and was shown to contribute to development of diabetic nephropathy through V2 receptor (V2R) activation in an experimental model of type 1 diabetes. The role of V2R in type 2 diabetes remains undocumented. This study addresses the issue in a mouse model of type 2 diabetes.

Methods: Male obese diabetic *db/db* mice were treated for 12 weeks with a selective V2R antagonist (SR121463) and compared to non-treated *db/db* and non-diabetic *db/m* mice. All animals were previously uninephrectomized. **Results:** The V2R antagonist did not alter glycemia or glycosuria in *db/db* mice. It induced a two-fold increase in urine output and a 52% decrease in urine osmolality compared to non-treated *db/db* mice. After four weeks of treatment urinary albumin to creatinine ratio was 50% lower in treated mice compared to non-treated mice, and remained significantly lower until end of experiment. Glomerular filtration rate increased significantly over time in non-treated *db/db* mice but remained stable in treated mice.

Conclusions: This study shows that vasopressin contributes to albuminuria and glomerular hyperfiltration via V2R in a mouse model of type 2 diabetes. It documents causality behind the association of vasopressin with renal disease observed in diabetic patients.

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetic nephropathy is a leading cause of end-stage renal disease (ESRD), and a major contributor to the increased mortality observed in subjects with diabetes.¹ An expanding set of data suggests that the vasopressin–hydration axis plays a role in onset and progression of chronic kidney disease (CKD).² Increased plasma osmolality is the main stimulus for vasopressin secretion, which is thus strongly dependent on the hydration status.

Vasopressin is co-secreted in equimolar amount with copeptin, the C-terminal portion of the preprovasopressin peptide. Cross-sectional and prospective studies in the general population have shown associations between plasma copeptin and albuminuria or renal

function decline.^{3–5} High circulating copeptin concentration was also associated with the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes,^{6–10} and with prevalence of ESRD in subjects with long-standing type 1 diabetes.^{11,12} Experimental data suggest a causal role of vasopressin in renal dysfunction through activation of the V2-receptor (V2R). Indeed, administration of dDAVP, a V2R agonist, to normal rats, induces, besides the well-documented antidiuretic effect, glomerular hyperfiltration and a rise in urinary albumin excretion (UAE).^{13,14} Similarly, in human subjects, acute administration of dDAVP increases UAE. This effect of dDAVP does not occur in subjects with loss of function mutations in V2R.¹³ In renal diseases, activation of V2R was shown to participate in the progression of renal failure in rats with five-sixth reduction in renal mass.¹⁵ In a rat model of type 1 diabetes, vasopressin was shown to contribute to microalbuminuria through its V2R activation.¹⁶ The role of V2R in kidney complications of type 2 diabetes remains however so far undocumented.

In the present investigation, we evaluated the contribution of the V2R to the progression of nephropathy in a murine model of type 2 diabetes. The effect of chronic treatment with a selective

Conflicts of interest: The authors declare that there is no conflict of interest associated with this manuscript. Dr. Roussel has been a consultant or is on the speakers' bureau for AstraZeneca, Janssen, Eli Lilly, Sanofi, Merck Sharp and Dohme, and Novo-Nordisk, and has received research funding from Sanofi and Amgen.

* Corresponding author at: UMRS_1138, Centre de Recherche des Cordeliers, 15 rue de l'Ecole de Médecine, Paris, France.

E-mail address: nadine.bouby@crc.jussieu.fr (N. Bouby).

non-peptide V2R antagonist on renal function parameters was studied in *db/db* mice.

2. Material and methods

2.1. Animals and treatment

All animal procedures were conducted in accordance with the Directive 2010/63/eu of the European Union and were approved by the Animal Care and Ethics Committee of the French Ministry of Research. Reporting of this work complies with ARRIVE guidelines. Male diabetic *db/db* and non-diabetic *db/m* mice bred on a C57BLKS/J background (Janvier Labs, Le Genest Saint Isle, Mayenne, France) were used. Animals were housed in the registered pathogen free facility (A75-06-12) of the Centre de Recherche des Cordeliers with a 12-h light/dark cycle and had free access to water.

Seven-week old mice of both strains underwent left nephrectomy under pentobarbital anesthesia (Nembutal®, 0.6 mg/10 g BW), in order to increase the vulnerability of the remnant kidney.¹⁷ Two weeks after the surgical procedure, animals were housed in metabolic cages (Techniplast, Lyon, France) for two consecutive 24-h periods for establishing basal values for all parameters including body weight (BW), food and fluid intake, urine flow rate and urine osmolality. Three groups of mice were then studied. Diabetic *db/db* mice treated with the selective V2R antagonist SR121463 (Sanofi-Recherche, Toulouse, France) for 12 weeks were compared to non-treated diabetic *db/db* mice and to non-diabetic *db/m* mice ($n = 7$ per group). The V2R antagonist was mixed with standard powdered food (A04, Safe, Augy, France) and a small amount of water (0.5 ml/g food). It was administered at 30 mg/kg/day for the first 9 weeks of the protocol and at 45 mg/kg/day for the remaining 3 weeks. The increase in dose was necessary to maintain the high urine flow rate and low urine concentration in treated animals.

The diabetic *db/db* control and non-diabetic *db/m* mice received the same powdered food/water mix without the drug. In order to ensure the same food intake in all groups and total drug intake in the V2R antagonist treated *db/db* group, all mice were offered a daily amount of standard diet slightly less than their spontaneous intake (3 and 5 g/day for *db/m* and *db/db* mice, respectively).

2.2. Plasma and urinary parameters

Every second week after initiation of treatment, body weight, water and food intake, and urine volume were measured. Data from two 24-h urine collections were averaged for each animal. The following parameters were measured: osmolality (freezing-point osmometer, Roebling, Germany), creatinine, glucose (Konelab® 20i, Ortho-clinical Diagnostics, Thermo Electron Corporation), sodium (flame photometer 943, Instrumentation Laboratory, Bedford, MA) and albumin (ELISA, Albuwell M, Exocell, USA). Urinary albumin excretion was expressed as albumin/creatinine ratio (ACR). Blood samples were taken by retro-orbital puncture after a 6-h fasting period for the measurement of plasma creatinine (Konelab® 20i, Orthoclinical Diagnostics, Thermo Electron Corporation), and blood glucose (OneTouch Vita, Lifescan, Switzerland). At the end of the 12th week, mice were anesthetized and sacrificed. The remaining kidney and the heart (minus the auricles) were removed and weighed.

2.3. Blood pressure measurements

Systolic blood pressure was measured in conscious animals at three successive days at weeks 3, 5 and 7 by tail-cuff plethysmography (Blood Pressure System Analysis, Model BP-2000, Visitech System, USA). Data from the last two days were averaged for each mouse.

2.4. Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ SD unless otherwise specified. Effect of diabetes was assessed by analysis of variance (ANOVA) followed by Fisher *post hoc* test. Effect of the V2R antagonist was assessed by ANOVA for repeated measures followed by Fisher *post hoc* test. Organ weights were compared by Student's *t*-test. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

3. Results

Body weight, fasting blood glucose and glycosuria were similar in SR121463 treated and non-treated diabetic *db/db* mice at baseline, and throughout the study. They were higher in the *db/db* groups than in the non-diabetic *db/m* mice. No difference in systolic blood pressure was observed between groups, 3 weeks after initiation of treatment (Table 1), and blood pressure remained stable in all groups throughout the study (data not shown).

As expected, non-treated *db/db* mice had higher diuresis than *db/m* mice (ANOVA, $p < 0.05$) (Fig. 1). Blockade of V2R with SR121463 resulted in a rapid and significant decrease in urine concentration in *db/db* mice. At week 4, urine osmolality was two-fold lower in treated *db/db* than in non-treated *db/db* mice (894 ± 177 vs. 1855 ± 858 mosm/kg H₂O, $p < 0.05$). Conversely, urine flow rate was higher in treated *db/db* than in non-treated *db/db* mice (10.4 ± 6.1 vs. 5.6 ± 3.7 ml/day, $p < 0.05$). The diuretic effect of SR121463 persisted during the 12 weeks of treatment ($p = 0.02$) (Fig. 1). The V2R antagonist had no effect on osmolar excretion (Table 1) and natriuresis: sodium excretion was 177 ± 40 in *db/m*, 298 ± 37 in non-treated *db/db* and 310 ± 63 μ mol/day in treated *db/db* mice after 4 weeks of treatment and 147 ± 28 , 291 ± 47 , 317 ± 66 μ mol/day respectively after 8 weeks.

ACR at baseline was similar in treated and non-treated *db/db* groups. In both groups, it was significantly higher than in the *db/m* group. In non-treated *db/db* mice ACR steadily increased over time up to 179% of baseline values at week 12. By contrast, in SR121463 treated *db/db* mice, ACR initially decreased by roughly 50%, remained stable for the next four weeks and then increased but remained significantly lower ($p < 0.02$) than in non-treated *db/db* mice (Fig. 1).

Compared to *db/m* mice, *db/db* mice showed elevated creatinine clearance rate which indicated significant glomerular hyperfiltration. Creatinine clearance, increased over time in non-treated *db/db* mice (409 ± 95 and 688 ± 96 ml/day, $p < 0.05$, at weeks 4 and 8 respectively) but remained stable in treated *db/db* mice (437 ± 185 and 530 ± 226 ml/day, NS) (Fig. 2).

Table 1
Physiological parameters at baseline and at the end of the study.

	<i>db/m</i>	non-treated <i>db/db</i>	Treated <i>db/db</i>
Body weight (g)			
baseline	21.4 $\pm$ 0.8	32.3 $\pm$ 3.7*	33.5 $\pm$ 1.5*
week 12	26.4 $\pm$ 2.3	31.0 $\pm$ 5.2	31.8 $\pm$ 5.0
Fasting blood glucose (mg/dl)			
baseline	128 $\pm$ 11	239 $\pm$ 135*	311 $\pm$ 89*
week 12	131 $\pm$ 10	510 $\pm$ 72*	497 $\pm$ 68*
Glycosuria (mmol/day)			
baseline	–	3.19 $\pm$ 1.42	1.82 $\pm$ 0.58
week 12	–	5.05 $\pm$ 2.32	4.87 $\pm$ 2.08
Osmolar excretion (mosm/day)			
baseline	1.8 $\pm$ 0.4	6.9 $\pm$ 2.2*	5.4 $\pm$ 2.4*
week 12	2.7 $\pm$ 0.5	8.8 $\pm$ 3.6*	8.4 $\pm$ 2.1*
Systolic blood pressure (mm Hg)	119 $\pm$ 13	113 $\pm$ 18	118 $\pm$ 17

Data are presented as mean $\pm$ SD ($n = 7$ per group). Statistics are ANOVA followed by Fisher's *post hoc* test. Blood pressure data were obtained at week 3 of treatment.

* Significantly different ($p < 0.05$) from *db/m*.

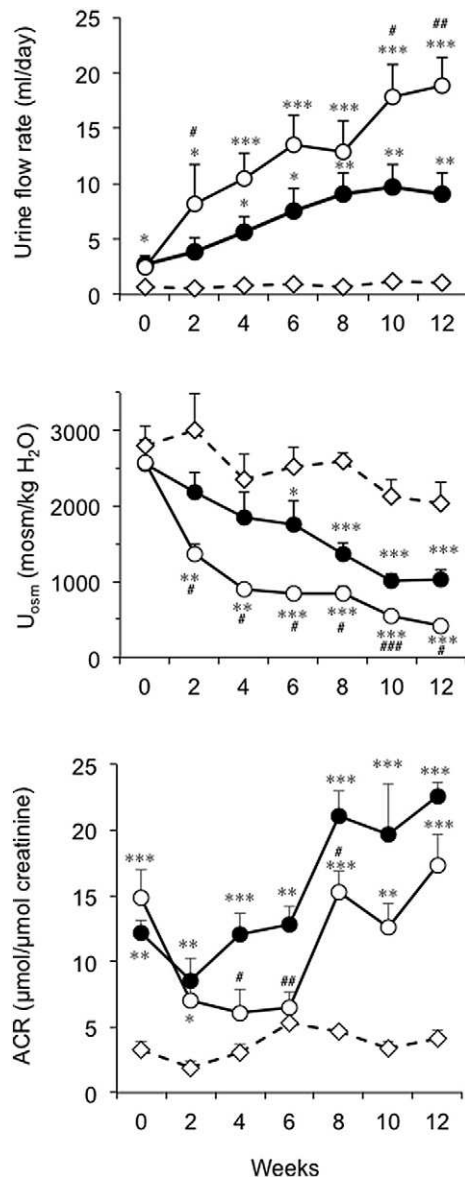


Fig. 1. Evolution of urine flow rate, urine osmolality (U_{osm}), and albuminuria expressed as albumin to creatinine ratio (ACR) in non-diabetic mice (diamonds), non-treated diabetic *db/db* mice (closed circles) and diabetic *db/db* mice treated with the V2R antagonist, 30 mg/kg/day then 45 mg/kg/day from week 9 to 12 (open circles). Data expressed as mean $\pm$ SEM. Statistics are ANOVA for repeated measures followed by Fisher *post hoc* test: *versus non-diabetic *db/m* mice and #versus non-treated diabetic *db/db* mice.

At the end of the study, no difference in the absolute or relative weight of the heart was observed among the experimental groups. Absolute kidney weight was similar in non-treated *db/db* and *db/m* mice, while kidney to body weight ratio was lower in *db/db* mice, treated and non-treated *db/db* compared to *db/m* mice due to the increased body weight of *db/db* animals. Kidney weight was reduced ($p < 0.05$) in treated *db/db* mice as compared to the non-treated *db/db* group (Table 2).

4. Discussion

We assessed the involvement of vasopressin V2R in the renal dysfunction of an experimental model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy, the *db/db* mouse, 7-week-old with unilateral nephrectomy. The main finding of the study is that treatment with the V2R antagonist rapidly induced a decrease in UAE in *db/db* mice compared

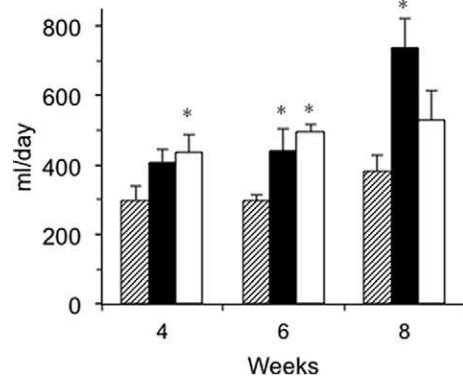


Fig. 2. Creatinine clearance at 4, 6 and 8 weeks of treatment with the V2R antagonist in non-diabetic mice (dashed bars), non-treated diabetic mice (black bars) and diabetic mice treated with the V2R antagonist, 30 mg/kg/day (white bars). Data expressed as mean $\pm$ SEM. Statistics are ANOVA for repeated measures and Fisher *post hoc* test: *significantly different ($p < 0.05$) from *db/m* on the same week, # significantly different ($p < 0.05$) from previous weeks in the same group.

to non-treated *db/db* mice. These observations are consistent with our previous study in a rodent model of type 1 diabetes, the rat with streptozotocin-induced diabetes.¹⁶ In *db/db* mice, the V2R antagonist lowered albuminuria and partially prevented hyperfiltration, two main features of incipient diabetic nephropathy. These results support an important role for V2R activation in development of diabetic nephropathy, at least at early stage of the disease.

The mechanism of action of V2R in diabetic nephropathy is not fully elucidated. V2R is active in the collecting duct. Our previous studies in non-diabetic rats suggest that the deleterious effect of vasopressin in the kidney is mainly secondary to the V2R-mediated urine concentrating action of the hormone.^{15,18} It has been suggested that the activation of V2R in the tubule inhibits the tubuloglomerular feedback as a result of reduction in salt concentration at the macula densa, triggering elevation of intraglomerular capillary pressure, hyperfiltration and glomerular injury.² Administration of the V2R antagonist attenuated the urine concentrating activity of the kidney without inducing formation of hypo-osmotic urine. Urine osmolality was markedly reduced while urine flow and water intake were increased. Urinary sodium excretion was similar between treated and non-treated *db/db* groups. These data show that the V2R antagonist was a pure and potent aquaretic agent, even in diabetic condition.

Blockade of V2R stimulates pituitary secretion of vasopressin with subsequent V1a receptor (V1aR) activation. Thus, we cannot rule out that the phenotype observed in treated *db/db* mice was, at least in part, indirectly related to an activation of renal, vascular and hepatic V1aR.^{19–21} However, lack of increase in blood pressure or glycemia during V2R antagonist treatment is not in favor of a strong V1aR stimulation.

Renal hypertrophy is also a feature of diabetic nephropathy. In the present study, absolute kidney weight was similar in non-treated *db/db* and non-diabetic *db/m* mice. This could be explained by a masking effect of the compensatory hypertrophy process occurring in the remnant kidney after uninephrectomy, on the hypertrophic effects of diabetes. Similar to our findings, Levine et al. found no difference between *db/db* and wild type mice three weeks after uninephrectomy.¹⁷ However, we observed that the V2R antagonist treatment slightly attenuated kidney hypertrophy in the uninephrectomized *db/db* mice, consistent with its other renal effects and in agreement with previous studies in rats.^{15,16}

Our study has some limitations related to the experimental model. Experiments were performed in the *db/db* mouse, one of the most widely used rodent models of type 2 diabetes. It allows for the study of the early stage of diabetic nephropathy but like other genetic or dietary models of type 2 diabetes, it does not reproduce features of

Table 2
Effect of V2R antagonist on heart and kidney weight.

	db/m	non-treated db/db	Treated db/db
Kidney			
absolute weight (mg)	260 ± 22	267 ± 19	238 ± 15* [#]
relative weight (mg/10 g bw)	94 ± 8	83 ± 10	76 ± 11*
Heart			
absolute weight (mg)	126 ± 10	133 ± 57	121 ± 25
relative weight (mg/10 g bw)	45 ± 3	43 ± 23	41 ± 9

Data are presented as mean ± SD, (n = 7 per group). Statistics are ANOVA followed by Fisher's *post hoc* test: * significantly different ($p < 0.05$) from db/m, and Student's *t*-test between non-treated db/db and treated db/db mice: [#] significantly different ($p < 0.05$) from non-treated db/db.

evolved human diabetic kidney disease.²² Also, we chose to limit the experiment to 12 weeks in order to avoid hydronephrosis or dehydration related to high urine output caused by diabetes and V2R treatment. Accordingly, we cannot establish whether vasopressin and the V2R are still involved in progression of diabetic nephropathy at more advanced stages of the disease.

5. Conclusion

We showed that in an animal model of type 2 diabetes, treatment with a selective vasopressin V2R antagonist improves albuminuria and partially prevents hyperfiltration or kidney hypertrophy, which are all features of incipient diabetic nephropathy. In addition to supporting a role of V2R activation in the early phase of diabetic kidney disease, these results provide a pathophysiological basis for the association observed in epidemiological studies of type 2 diabetes subjects between high vasopressin/copeptin levels and albuminuria or kidney function decline. The study also suggests putative new therapeutic strategies for renal protection in patients, based on pharmacological blockade of V2R or inhibition of endogenous vasopressin secretion by high water intake.

Grants/Funding

This study was supported by grants from the Société Francophone du Diabète, INSERM, Pierre & Marie Curie, Paris Diderot, and Paris Descartes Universities. R.E.B. was supported by a CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche) grant from INSERM and Danone Research.

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff of the phenotyping platform (Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France), particularly Georges Zadigue, for their technical assistance. We also thank Claudine Serradeil-Legal for the gift of SR121463 (Sanofi-Recherche, Toulouse, France).

References

- Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013;97:1–18.
- Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:223–39.
- Enhörning S, Bankir L, Bouby N, Struck J, Hedblad B, Persson M, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö diet and cancer study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:598–603.
- Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int.* 2010;77:29–36.
- Roussel R, Matallah N, Bouby N, El Boustany R, Potier L, Fumeron F, et al. Plasma copeptin and decline in renal function in a cohort from the community: the prospective D.E.S.I.R. Study. *Am J Nephrol.* 2015;42:107–14.
- Boertien WE, Riphagen IJ, Drion I, Alkhalaf A, Bakker SJ, Groenier KH, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33). *Diabetologia.* 2013;56:1680–8.
- Hu W, Ni YJ, Ma L, Hao HR, Chen L, Yu WN. Serum copeptin as a new biomarker in the early diagnosis of decline in renal function of type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:9730–6.
- Pikkemaat M, Melander O, Bengtsson Bostrom K. Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg diabetes register. *J Diabetes Complications.* 2015;29:1062–5.
- Velho G, Bouby N, Hadjadj S, Matallah N, Mohammedi K, Fumeron F, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetes Care.* 2013;36:3639–45.
- Zhu FX, Wu HL, Tu KS, Chen JX, Zhang M, Shi C. Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population. *J Diabetes Complications.* 2016;30:1566–70.
- Bjornstad P, Maahs DM, Jensen T, Lanasa MA, Johnson RJ, Rewers M, et al. Elevated copeptin is associated with atherosclerosis and diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016;30:1093–6.
- Velho G, El Boustany R, Lefevre G, Mohammedi K, Fumeron F, Potier L, et al. Plasma copeptin, kidney outcomes, ischemic heart disease, and all-cause mortality in people with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:2288–95.
- Bardoux P, Bichet DG, Martin H, Gallois Y, Marre M, Arthus MF, et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:497–506.
- Bouby N, Ahloulay M, Nsegbe E, Dechaux M, Schmitt F, Bankir L. Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:842–51.
- Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Phys.* 1990;258:F973–9.
- Bardoux P, Bruneval P, Heudes D, Bouby N, Bankir L. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1755–63.
- Levine DZ, Iacovitti M, Robertson SJ. Modulation of single-nephron GFR in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. II. Effects of renal mass reduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1840–6.
- Bankir L, Ahloulay M, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Machel F, Lacour B, et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular filtration rate? *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:1091–103.
- Cantau B, Guillon G, Mathieu MN, Vidal-Chicot D, Chevillard C. Reduction in hepatic but not in renal and vascular vasopressin receptor number in hyperinsulinemic mice and rats. *Mol Cell Endocrinol.* 1984;38:131–9.
- Morita M, Kita Y, Morikawa N, Iwami M, Notsu Y. Expression of arginine vasopressin and vasopressin V1a receptor mRNA in diabetic (db/db) mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109:261–6.
- Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, et al. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia.* 2015;58:1081–90.
- Betz B, Conway BR. Recent advances in animal models of diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol.* 2014;126:191–5.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Le deuxième volet de la thèse correspond à l'approche épidémiologique de l'association entre la copeptine et la MRC, cette fois dans la population générale. Avec une prévalence en croissance continue, la MRC est actuellement reconnue comme un problème mondial de santé publique. Malgré les progrès thérapeutiques et de prise en charge des patients, il existe toujours un besoin d'identifier les facteurs modifiables à l'origine de cette augmentation en incidence de la MRC. Des facteurs liés au mode de vie, comme l'hydratation, peuvent avoir été négligés. La plus grande disponibilité d'outils d'investigation a permis de mettre en évidence l'implication de l'axe vasopressine-hydratation dans la santé, particulièrement rénale. Comme déjà mentionné, le dosage de la vasopressine est difficile en raison de la demi-vie courte et de l'instabilité *in vivo* et *ex vivo* de l'hormone. La copeptine, fraction C-terminale du précurseur de la vasopressine, est facile à doser et est considérée comme marqueur de la sécrétion de vasopressine devenant ainsi un substitut utile en pratique clinique. De nombreuses études épidémiologiques ont souligné l'association entre les concentrations plasmatiques de copeptine et le déclin de la fonction rénale dans des populations à haut risque tels que les patients transplantés, les diabétiques et les insuffisants rénaux. Les concentrations de copeptine sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes et ces études suggèrent que les effets de la copeptine diffèreraient en fonction du sexe. Dans la population générale, il existe peu de données sur l'association de la copeptine et l'incidence de MRC mais aussi sur l'impact possible du sexe sur cette association. Le but du travail présent est donc d'évaluer l'association entre la copeptinémie et la fonction rénale dans la population générale avec une attention pour la différence homme/femme. Pour ce fait nous avons mené une étude sur trois cohortes européennes de la population générale : DESIR de la France, MDCS-CC de la Suède et PREVEND des Pays-Bas. Le choix des cohortes était basé sur la disponibilité de la copeptinémie à l'entrée de l'étude et d'un suivi complet de la fonction rénale.

1- Cohortes

La cohorte DESIR

La cohorte DESIR (**D**onnées **E**pidémiologiques sur le **S**yndrome d'**I**nsulino-**R**ésistance) est issue de la population du centre de la France. L'étude prospective démarrée en 1994 avait pour but d'évaluer les facteurs de risques d'apparition du syndrome d'insulino-résistance et des phénotypes associés. Elle regroupe 5212 sujets âgés de 30 à 65 ans à l'inclusion avec une

durée moyenne de suivi de 9 ans au cours duquel quatre consultations (à l'inclusion puis à 3, 6 et 9 ans) ont permis d'assurer un recueil méthodique de données cliniques et biologiques. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Hôpital Bicêtre [163, 199]. Les caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte DESIR à l'entrée de l'étude sont résumées dans le Tableau 3 de l'annexe.

La cohorte MDCS-CC

L'étude MDCS (**Malmö Diet and Cancer Study**) a démarré au début des années 90 avec pour but d'évaluer l'impact du régime occidental sur l'apparition de certains types de cancer dans la population générale d'âge moyen. Entre 1991 et 1996, un nombre total de 28 449 sujets nés entre 1923-1950 et résidant à Malmö, ont été conviés à un examen clinique qui comprenait un bilan sanguin et un questionnaire sur la diète. Les protocoles de l'étude ont été approuvés par le comité d'éthique de l'Université de Lund. Tous les sujets ont signé un consentement éclairé [200].

Un échantillon de 6094 sujets niché au hasard dans cette cohorte a participé à des examens supplémentaires pour étudier les facteurs de risque cardiovasculaires et l'épidémiologie de l'athérosclérose précoce. Cet échantillon constitua la cohorte MDCS-CC (MDCS-Cardiovascular Cohort) [201]. Parmi ces sujets, 5400 ont fourni une prise de sang à jeun et la copeptine plasmatique a été déterminée pour 5252 sujets. Pendant la période de 2007-2012 (durée moyenne de suivi $16,6 \pm 1,5$ années), 3700 sujets parmi les 5252 sujets de la cohorte MDCS-CC ont été réexaminés (examen clinique et nouvelle prise de sang), 3186 avaient des données complètes [164]. Leurs caractéristiques cliniques à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 4 de l'annexe.

La cohorte PREVEND

PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) est une cohorte prospective qui a démarré en 1997 dans la ville de Groningen, aux Pays-Bas et qui avait pour but d'étudier la prévalence de la microalbuminurie dans la population générale ainsi que les phénotypes rénal et cardiovasculaire associés. Tous les habitants de la ville Groningen âgés entre 28 et 75 ans ont été sollicités pour participer à l'étude (questionnaire et recueil urinaire). 40 856 sujets (47,8%) ont répondu à l'appel et ont fourni un échantillon d'urines du matin qui a été analysés pour les concentrations d'albumine et de créatinine (phase de présélection). De ces 40 856 sujets, les sujets diabétiques type 1 et les femmes enceintes ont été exclus. Dans un premier temps, seuls les sujets ayant une concentration urinaire d'albumine ≥ 10 mg/L ont été

retenus (n=7768 sujets), 6000 ont été inclus effectivement dans la cohorte. Par la suite, un groupe de sujets ayant une concentration urinaire d'albumine ≤ 10 mg/L a été sélectionné au hasard, parmi les 3394 sujets sollicités, 2592 ont répondu à l'appel. En total, 8592 sujets constituent la cohorte actuelle PREVEND. L'ensemble des protocoles ont été approuvés par le comité d'éthique médicale du CHU de Groningen [202]. Les caractéristiques cliniques à l'inclusion des participants de l'étude PREVEND sont résumées dans le Tableau 5 de l'annexe.

2. Base de données

Les données des participants des trois cohortes avec la copeptine mesurée à l'entrée de l'étude, DESIR (n= 5047), MDCS-CC (n= 3643) et PREVEND (n= 7684) ont été regroupées dans une base unique de 16 374 sujets.

Dans la présente étude, nous avons exclu les sujets dont on ne dispose pas des données rénales à l'entrée de l'étude et/ou au cours du suivi (470 sujets de DESIR, 514 sujets de MDCS-CC et 1793 sujets de PREVEND). Ainsi, les analyses ont été réalisées sur les données de 13597 sujets.

Par ailleurs, pour les analyses d'incidence de MRC, nous avons exclu les sujets dont le DFGe à l'entrée de l'étude était déjà au-dessous de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (121 sujets de DESIR, 335 sujets de MDCS-CC et 108 sujets de PREVEND).

3. Paramètres évalués

Les sujets inclus dans la base de données ont été suivis pour le déclin du DFG et l'incidence de MRC pendant une durée de 9-17 ans (les trois cohortes confondues). Nous avons retenu quatre critères pour définir le déclin de la fonction rénale et la progression vers la MRC pendant le suivi : un DFG $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ à au moins un des visites au cours de l'étude, le critère «Certain drop in eGFR» du groupe KDIGO, la pente de variation du DFG au cours du temps, un déclin rapide de la fonction rénale défini par une pente du DFG $< - 3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ par an et l'incidence de microalbuminurie (ratio albumine/créatinine urinaires $\geq 30 \text{ mg/g}$).

4. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées sur les données individuelles. Les sujets ont été stratifiés par tertiles sexe et cohorte-spécifiques de copeptine plasmatique à l'inclusion, pour tenir compte des différences de copeptinémie liées au sexe et aux caractéristiques des cohortes. Les

caractéristiques des sujets de chaque cohorte par tertile de copeptine plasmatique sont représentées dans les Tableaux 7, 8 et 9 de l'annexe. Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ Déviation Standard (DS) et dans certains cas (copeptine plasmatique, rapport albumine/créatinine urinaires...) en médiane (Interquartile range, IQR). Les variables ne suivant pas la loi Normale et qui étaient rejetées par le test W de Shapiro-Wilk (copeptine plasmatique, HbA1c, BMI, DFG_e, etc...) ont été transformées en logarithme.

Les comparaisons des traits phénotypiques catégoriels (statut glycémique, traitement anti-hypertensif ou diurétique, etc.) entre les tertiles de copeptine chez les hommes et les femmes ont été effectuées par le test de khi-2 de Pearson ou le test exact de Fisher. L'association de la copeptine avec l'incidence et l'évolution de la MRC au cours du suivi a été étudiée par une analyse de survie par le modèle de Cox. Le facteur cohorte et la durée de suivi individuelle des participants ont été pris en compte dans cette analyse. La survie (ou l'apparition de l'événement, MRC dans notre cas) est représentée par des courbes de Kaplan-Meier. Les résultats sont exprimés en Hazards Ratio (HR, pour le critère DFG_e < 60 ml/min/1,73 m²) ou en Odds Ratio (OR, régression logistique pour le critère KDIGO), avec leur intervalle de confiance à 95%. Les analyses ont été ajustées dans un premier temps pour la cohorte d'appartenance, l'âge, la fonction rénale à l'entrée de l'étude et la durée de suivi (modèle 1) et dans un deuxième temps pour des facteurs de risque classiques de la maladie rénale (modèle 2 : modèle 1 + IMC, pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique, glycémie à jeun, cholestérol total, HDL-C, triglycérides, traitement diurétique, traitement antihypertensif, traitement par IEC ou ARA II, tabagisme).

Les comparaisons des traits phénotypiques quantitatifs (âge, IMC, pression artérielle, concentration plasmatique de copeptine, DFG_e, etc..) entre les tertiles de copeptine ont été réalisées par analyse uni- (ANOVA) ou multivariée (ANCOVA), ajustée pour différentes variables, notamment la cohorte d'appartenance, l'âge et la fonction rénale à l'inclusion et la durée de suivi. Le test de Tukey Kramer ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour les comparaisons deux à deux des tertiles.

Enfin, nous avons effectué des tests d'interaction « sexe-tertiles de copeptine ». Un p-value < 0.5 était considéré statistiquement significatif. L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels JMP (SAS Institute Inc, Carey, NC, USA) et Stata (StataCorp, College Station, TX).

5. Principaux résultats

Dans la présente étude menée sur les données de trois cohortes européennes de la population générale, nous avons montré qu'à des concentrations élevées, la copeptine était associée de façon significative à une incidence augmentée de maladie rénale chronique, au déclin de la fonction rénale défini par le critère « Certain drop in eGFR » du groupe KDIGO, par la pente du DFGe ainsi que par l'incidence d'albuminurie au cours du suivi. Ces associations sont restées significatives après ajustement pour les facteurs de risques classiques de la MRC.

En effet, 1124 sujets (8,6%) ont développé une MRC définie par un DFGe <60 ml/min/1,73 m² au cours au moins d'une des visites du suivi. L'incidence de MRC était plus élevée dans les tertiles sexe-spécifiques supérieurs de copeptine plasmatique à l'inclusion. L'association positive entre l'incidence de MRC et la copeptine plasmatique, exprimée en tertiles ou en valeur absolue log-transformée, a été confirmée dans les analyses de régression de Cox (HR 1,49 ; 95% CI 1,29-1,72 $p<0,0001$). De même, la copeptine était associée à la MRC lorsque nous avons considéré le critère KDIGO (OR 1,64 ; 95% CI 1,41-1,91 $p<0,0001$). Le déclin du DFGe au cours du temps était le plus important dans les tertiles supérieurs de copeptine comparés aux tertiles inférieurs. Enfin, une copeptinémie élevée était associée de façon significative à une plus grande incidence de microalbuminurie (HR 1,24 ; 95% CI 1,06-1,46 $p=0,008$). L'incidence de microalbuminurie a été étudiée dans les cohortes DESIR et PREVEND uniquement, par manque de données sur l'albuminurie de base dans MDCS-CC. Dans des analyses supplémentaires, dans les trois cohortes, la copeptine dans les tertiles supérieurs était associée à un ratio albumine/créatinine urinaires plus élevé à la fin de l'étude. A noter que toutes les associations susmentionnées ont été observées chez les hommes et chez les femmes et sont restées significatives après ajustement pour les facteurs confondants.

6. Article: Plasma copeptin and chronic kidney disease in the general population: an individual-level analysis of 3 European cohorts

**Plasma copeptin and chronic kidney disease in the general population:
an individual-level analysis of 3 European cohorts**

Ray El Boustany^{1,2}, Irina Tasevska³, Esther Meijer⁴, Lyanne M. Kieneker⁴, Sofia Enhörning³,
Guillaume Lefèvre⁵, Kamel Mohammedi^{1,6}, Michel Marre^{1,6,7}, Frédéric Fumeron^{1,7},
Beverley Balkau^{8,9}, Nadine Bouby^{1,10}, Lise Bankir^{1,11}, Stephan J.L. Bakker⁴,
Ronan Roussel^{1,6,7}, Olle Melander³, Ron T. Gansevoort⁴, Gilberto Velho¹

¹Inserm Research Unit U1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France; ²Danone Research, R&D Waters - Hydration and Health Department; ³Departments of Internal Medicine and Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden; ⁴Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁵Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Est Parisien–Tenon, Service de Biochimie et Hormonologie, Paris, France; ⁶Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Bichat Hospital, DHU FIRE, Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition, Paris, France; ⁷Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UFR de Médecine, Paris, France; ⁸Inserm Research Unit 1018, Center for Research in Epidemiology and Population Health, Epidemiology of Diabetes, Obesity, and Chronic Kidney Disease ; ⁹Université Paris Sud, Villejuif, France ; ¹⁰Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; ¹¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

Correspondence to : Dr. Gilberto Velho

INSERM UMRS 1138 (Équipe 2), Centre de Recherche des Cordeliers

15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

Phone : +33 1 44 27 81 14, Fax : +33 1 44 27 64 21, e-mail gilberto.velho@inserm.fr

KEY POINTS

Question. What is the association between circulating levels of copeptin, a surrogate of vasopressin (antidiuretic hormone), and kidney function in the general population?

Findings. During a follow-up of 9 to 17 years, in 13597 participants from 3 European cohorts from general populations, baseline plasma copeptin was significantly and positively associated with the decline in kidney function and the incidence of increased albuminuria during follow-up.

Meaning. High circulating levels of copeptin were associated with an increased risk of development and progression of chronic kidney disease. The results provide a basis for intervention studies to assess the potential effect of reducing vasopressin secretion or action in the prevention of kidney disease in the general population.

ABSTRACT

Importance. Data describing associations between high concentration of plasma copeptin, a surrogate of vasopressin, and kidney function decline in the general population.

Objective. To assess the association of plasma copeptin with various kidney function related outcomes and to investigate whether this association is dependent on sex.

Design. Prospective cohort study.

Setting. Individual-level pooled analysis of three large European community-based cohorts, DESIR (1994-2005), MDCS-CC (1991-2012) and PREVEND (1997-2010).

Participants. 5047, 3643 and 7684 people from the DESIR, MDCS-CC and PREVEND cohorts, respectively.

Exposures. Circulating levels of copeptin and vasopressin

Main outcomes and measures. Four end-points of kidney function decline and progression towards chronic kidney disease during follow-up. 1) Incidence of CKD stage 3 (eGFR below 60 ml/min/1.73 m²); 2) the KDIGO criterion "Certain drop in eGFR"; 3) rapid kidney function decline defined by the slope of eGFR over time steeper than -3 ml/min/1.73 m² per year; 4) incidence of microalbuminuria.

Results. A total of 13597 people (7283 women and 6314 men) were included in the analysis. The upper tertile of plasma copeptin was significantly associated with a 49% higher risk for CKD stage 3 (HR 1.49, 95% CI 1.29-1.72, p<0.0001), a 64% higher risk for kidney function decline defined by the KDIGO criterion (OR 1.64, 95% CI 1.41-1.91, p<0.0001), a 79% higher risk for rapid kidney function decline (OR 1.79, 95% CI 1.44-2.22, p<0.0001), and a 24% higher risk for microalbuminuria (HR 1.24, 95% CI 1.06-1.46, p=0.008) during follow-

up. These associations remained significant following adjustment for baseline kidney function and classical risk factors for CKD.

Conclusions and relevance. Our study demonstrates that high copeptin levels are associated with the development and the progression of chronic kidney disease in the general population. Our results argue for the relevance in human pathology of the experimental data obtained in animal models suggesting a causal link between vasopressin and kidney disease progression. Together, they provide a strong basis to design future intervention studies to assess the potential effect of reducing vasopressin secretion or action in the prevention of kidney disease in the general population.

INTRODUCTION

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide ¹. It affects as many as 10 to 15% of the population and is now recognized as a global public health problem ¹. CKD is associated with impaired quality of life, reduced life expectancy, and with increased risk of end-stage renal disease (ESRD) and severe cardiovascular events ². The care of patients with CKD improved markedly in the last decades, but there is still an urgent need to identify modifiable factors that are driving the increase of CKD incidence and prevalence.

Results from a few observational studies suggest that high water intake might have beneficial effects on limiting the decline of kidney function over time in the general population ^{3,4}. Dehydration and a modest elevation of plasma osmolality are major stimuli for vasopressin (or anti-diuretic hormone) secretion by the neurohypophysis. Vasopressin is co-secreted into the blood in equimolar amount with copeptin, the C-terminal portion of the pre-pro-vasopressin peptide. Copeptin is easier to assay ⁵⁻⁷, and is an adequate surrogate of vasopressin ⁸⁻¹⁰. Experimental evidence supports a causal and direct role of vasopressin in the development and aggravation of CKD through V2 receptor activation ¹¹. As vasopressin secretion can be modulated by water intake, and its actions blocked by non-peptide selective receptor antagonists (vaptans), the vasopressin system could be a potential therapeutic target for the prevention and treatment of CKD ^{11,12}.

Positive associations of copeptin with markers of kidney function or with kidney function decline were observed in populations with CKD or at high risk of CKD such as people with diabetes ¹³⁻¹⁶, patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) ¹⁷⁻¹⁹, and kidney transplant recipients ²⁰. However, only limited prospective data are available on the association of plasma copeptin with the risk of new-onset CKD in the general population ^{21,22}. Therefore, we undertook an individual-level pooled analysis of three European cohorts from

the general population to assess the association of copeptin with the incidence of various kidney function related outcomes. As circulating levels of vasopressin ²¹ and copeptin ^{10,21-25} are as much as 50% higher in men than in women, we also assessed interactions of sex and copeptin in these associations.

METHODS

Study population

We studied three European population-based cohorts: DESIR (Data from Epidemiological Study on Insulin Resistance Syndrome) from France, MDCS-CC (Malmö Diet and Cancer Study Cardiovascular Cohort) from Sweden, and PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End- stage Disease) from The Netherlands. The cohorts were selected on the basis of availability of copeptin measurement at baseline and assessment of kidney function at baseline and follow-up. Details on the design, recruitment, and procedures of the studies have been reported previously ^{21,22,24,26} and are summarized in eMethods in the supplement.

In the present investigation, copeptin was effectively measured in 5047 (50.5% women) DESIR, 3643 (59.9% women) MDCS-CC and 7684 (52.6% women) PREVEND participants. Subjects for whom CKD status at baseline or at the end of follow-up could not be ascertained (470 for DESIR, 514 for MDCS-CC, and 1793 for PREVEND) were excluded from the analyses. Thus, analyses were carried out with data from 13597 subjects. The flow chart and exclusion criteria of participants are shown in eFigure 1 in the supplement.

Definition of outcomes

Participants were followed for eGFR decline and new-onset of CKD during a median (interquartile range, IQR) duration of 9.0 (0.6), 16.5 (2.3) and 11.0 (3.9) years for DESIR, MDCS-CC and PREVEND, respectively. We considered four criteria for kidney function

decline and progression towards CKD during follow-up. First, the incidence of eGFR below 60 ml/min/1.73m² in at least one of the follow-up visits. Second, the “*Certain drop in eGFR*” criterion proposed by the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) group ², the definition of which is summarized in eMethods in the supplement. Third, the slope of eGFR over time, taking into account all available (baseline and follow-up) values of eGFR for each individual. Rapid kidney function decline was defined as a slope of eGFR steeper than -3 ml/min/1.73m² per year. Finally, the incidence of microalbuminuria defined as an albumin/creatinine ratio (ACR) ≥30 mg/g was assessed in DESIR and PREVEND cohorts. ACR data was only available at the end of follow-up for MDCS-CC.

Laboratory procedures

Laboratory procedures for blood biochemistry assays in the DESIR, MDCS-CC and PREVEND cohorts are described elsewhere ^{21,22,24,26-28}. Copeptin concentration was measured in plasma-EDTA samples collected at baseline by an automated immunofluorescent sandwich assay on the kryptor platform (B•R•A•H•M•S, Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germany) ^{5,6}.

Computations and statistical analysis

Analyses were performed in DESIR, MDCS-CC and PREVEND pooled cohorts. Cohort and sex-specific tertiles of plasma copeptin concentration were computed to take into account cohort-related and the well-known sex-related differences in copeptin levels. eGFR was calculated using the CKD-EPI study equations for serum creatinine ²⁹ and cystatin C ³⁰. Results are expressed as means ± SD, except where stated otherwise. Differences between groups were assessed by Pearson’s chi-squared, Kruskal Wallis or Wilcoxon (rank sums) tests, and ANOVA or ANCOVA. Kaplan-Meier curves were used to plot the incidence of CKD over time. The association of plasma copeptin with CKD was assessed by Cox

proportional hazards survival regression or by logistic regression analyses. Adjustments for clinical and biological parameters were carried out by including these parameters as covariates in the regression models. A minimally adjusted model included as covariates cohort membership, sex, age and eGFR at baseline, plus duration of follow-up (logistic regression analyses only). A fully adjusted model also included BMI, systolic and diastolic blood pressure, fasting plasma glucose, total and HDL-cholesterol and triglycerides, use of diuretics, antihypertensive drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-I) or angiotensin receptor blockers (ARBs), and smoking status at baseline. Interaction between copeptin and sex was assessed in all analyses by including in the regression model an interaction term. Hazard Ratios (HR) or Odds Ratio (OR), respectively, with their 95% confidence interval (CI) were computed in these analyses. Logarithmic transformation was applied to skewed variables to fulfill the requirement of approximate normality of the residuals. Regression analyses were also made with quantitative covariates expressed as qualitative dichotomous (below or above the median). Statistics used JMP (SAS Institute Inc., Cary, NC) and Stata (StataCorp, College Station, TX) softwares. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Clinical characteristics at baseline

Clinical characteristics at baseline by tertiles of plasma copeptin are shown in Table 1. Briefly, people in the upper tertile of plasma copeptin, as compared to those in the lower tertiles, were older, had higher BMI and blood pressure, were more frequently treated with antihypertensive medication, diuretics or ACE inhibitors/ARBs, and were more likely to be smokers. They also had higher plasma glucose, cholesterol and triglycerides levels, and lower eGFR.

Incidence of CKD stage 3 during follow-up

Progression towards CKD defined as $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ during follow-up was observed in 1124 people (8.6%). Clinical characteristics at baseline of CKD progressors and non-progressors are shown in eTable 1 in the supplement. Baseline plasma copeptin concentration was higher in progressors than in non-progressors. The cumulative incidence of CKD during follow-up by tertiles of baseline plasma copeptin was 6.8% (T1), 8.3% (T2) and 10.9% (T3) in pooled cohorts (Figure 1A). Cox proportional hazards regression analyses confirmed the positive association of the upper tertile of plasma copeptin and $\log_e[\text{copeptin}]$ with the incidence of CKD in a minimally adjusted model including as covariates cohort membership, sex, age and eGFR at baseline (Table 2, model 1). When adjusted for several potential confounders the association of plasma copeptin at baseline with the incidence of CKD remained significant (Table 2, model 2). Cox regression analyses were repeated with quantitative covariates expressed as qualitative dichotomous (below or above the median) except for tertiles of copeptin. HR for all covariates are shown in Figure 3.

The KDIGO criterion during follow-up

The KDIGO criterion “Certain drop in eGFR” was fulfilled by 1233 people (9.1%) during follow-up. Characteristics at baseline of progressors and non-progressors during follow-up are shown in eTable 1 in the supplement. Baseline plasma copeptin concentration was higher in progressors than in non-progressors. The incidence of “Certain drop in eGFR” during the study by tertiles of plasma copeptin was 7.1% (T1), 9.4% (T2) and 10.8% (T3) (Figure 1B). A logistic regression analysis confirmed the association of the upper tertile of plasma copeptin and $\log_e[\text{copeptin}]$ with the KDIGO criterion during follow-up both in minimally and fully adjusted models (Table 2). Regression analyses were repeated with quantitative covariates

expressed as qualitative dichotomous (below or above the median) except for tertiles of copeptin. OR for all covariates are shown in Figure 4.

eGFR slope and rapid decline in kidney function during follow-up

The rates of change of the eGFR (assessed by the slope) during follow-up by tertiles of plasma copeptin were -0.65 ± 0.02 (T1), -0.76 ± 0.02 (T2), and -0.79 ± 0.02 mL/min/1.73m² per year (T3) (mean $\pm$ SEM, ANCOVA, $p < 0.0001$, adjusted for age, sex, cohort membership, eGFR at baseline and duration of follow-up. The difference remained significant in the fully adjusted model ($p < 0.0001$). Rapid kidney function decline (defined by a slope of eGFR steeper than -3 mL/min/1.73m² per year) was observed in 580 people. A logistic regression analysis confirmed the association of copeptin with rapid kidney function decline during follow-up (Table 2).

Sensitivity analyses: cystatin C based eGFR

In additional sensitivity analyses in the PREVEND cohort, the eGFR outcomes during follow-up (eGFR < 60 mL/min/1.73m², KDIGO criterion “*Certain drop in eGFR*”, and rapid kidney function decline) were assessed for eGFR computed from serum cystatin C. The upper tertile of plasma copeptin and log_e[copeptin] were significantly associated with the outcomes (eTable 2 in the supplement).

Incidence of albuminuria

The cumulative incidence of albuminuria by tertiles of plasma copeptin was 7.5% (T1), 7.2% (T2) and 9.1% (T3) (DESIR and PREVEND pooled data; Figure 2). Cox proportional hazards regression analyses confirmed the positive association of the upper tertile of plasma copeptin with the incidence of albuminuria: HR 1.24, 95% CI 1.06-1.46, $p = 0.008$ for T3 vs T1/T2, adjusted for cohort, sex, age, systolic and diastolic blood pressure, eGFR and use of ACE

inhibitors or ARBs medication at baseline. The association remained significant when further adjusted for baseline ACR: HR 1.22, 95% CI 1.03-1.43, $p=0.02$. In additional analyses in the three cohorts, the upper tertile of baseline plasma copeptin was associated with a higher ACR at the end of follow-up: 30.1 ± 2.8 (T1), 31.1 ± 2.8 (T2), and 37.3 ± 2.8 mg/g (T3) (mean $\pm$ SEM, ANCOVA $p<0.0001$, same adjustments as above plus duration of follow-up).

Interaction between Sex and Copeptin

Plasma copeptin at baseline was higher in men than in women: 4.97 (4.18) vs 3.08 (2.08) pmol/L for DESIR, 6.92 (5.80) vs 4.21 (3.52) pmol/L for MDCS-CC, and 6.13 (5.25) vs 3.56 (3.05) pmol/L for PREVEND (median and IQR, $p<0.0001$ for all comparisons). The associations of baseline copeptin with the outcomes during follow-up were observed both in men and in women (eTables 3 and 4 in the supplement), and no interaction between sex and copeptin was observed in the analyses (eFigure 2 in the supplement).

DISCUSSION

In the present investigation, in three large prospective community-based European cohorts, high levels of plasma copeptin at baseline were associated with an increased incidence of CKD stage 3, with kidney function decline assessed by the KDIGO criterion “Certain drop in eGFR”² and by the slope of eGFR over time, as well as with incident microalbuminuria during follow-up. These associations remained significant following adjustment for kidney function and other classical risk factors for CKD at baseline.

To our knowledge, this is the first study to evaluate copeptin as a risk marker of CKD, prospectively in a large number of people from the general population, and including a large array of kidney outcomes. Previous reports from these cohorts dealt only with a subset of participants and/or limited outcomes^{21,22,24,31}. Other population-based studies supporting the

link between high levels of vasopressin and kidney function decline used surrogate markers of vasopressin secretion such as fluid or plain water intake assessed by questionnaires, urine volume or estimated urine osmolality ^{3,4,32}. A recent randomized pilot study showed that increased water intake causes a significant decrease in plasma copeptin concentration in stage 3 CKD patients ³², and an ongoing trial is assessing whether increased water intake can slow kidney function decline in that same clinical setting ³⁴.

Higher plasma copeptin concentrations in men than in women have been consistently observed in the general population ^{10,21-25}, as well as in people with diabetic ¹⁴⁻¹⁶ or nondiabetic kidney disease ^{17,19,20}. Sex-related differences were reported on the association of plasma copeptin with type 2 diabetes and cardiovascular traits ^{35,36}, and on the association of allelic variations in the AVP gene with plasma copeptin ³⁷. Nevertheless, in the present study, we observed no interaction between sex and copeptin on the associations of sex-specific tertiles or log-transformed copeptin with kidney outcomes, suggesting that the associated risk of CKD was essentially similar in men and women.

There are limitations of our study to acknowledge. We have not measured the true GFR with one of the gold-standard methods, as they are not easily applicable to large cohort studies. Instead, we used estimations based on plasma creatinine. We have measured copeptin as a surrogate of vasopressin. Although their plasma concentrations correlate over a wide range of plasma and/or urine osmolalities, the strength of the correlation might vary with the GFR ¹⁰. We studied three cohorts consisting predominantly of Caucasian people and our conclusion may not apply to people from other ethnic backgrounds. Finally, because of the observational design, our study does not allow any direct demonstration of a causal relationship between vasopressin and CKD.

However, strong experimental data have been accumulated in the last decades supporting a direct causal role for vasopressin in the pathogenesis of CKD ¹¹. Hyperfiltration was observed in rodents chronically exposed to vasopressin action ^{11,39}. Moreover, the selective vasopressin V2 receptor agonist dDAVP was shown to induce a marked increase in urinary albumin excretion both in rats and in healthy human individuals ⁴⁰. Conversely, diabetes-induced hyperfiltration, albuminuria and kidney hypertrophy were attenuated in Brattleboro rats genetically devoid of vasopressin ⁴¹ and in rodent models of diabetes treated with a vasopressin V2 receptor antagonist ^{42,43}. Consistent with these observations, decreasing vasopressin action through high water intake slowed the decline in GFR, reduced proteinuria and kidney histological damage in rodent models of CKD ^{12,44-46}. Glomerular hyperfiltration leads to progressive nephron damage by increasing intraglomerular hydraulic pressure ³⁸. The mechanism by which vasopressin induces glomerular hyperfiltration and exerts its adverse effects on the kidney is not fully elucidated ¹¹.

CONCLUSIONS

Our study demonstrates that high copeptin levels are associated with the development and the progression of CKD in the general population. Our results argue for the relevance in human pathology of the experimental data obtained in animal models suggesting a causal link between vasopressin and kidney disease. Together, they provide a strong basis to design future intervention studies that assess the effect of reducing vasopressin secretion, and the potential role of high water intake, in the prevention of kidney disease in the general population.

ACKNOWLEDGMENTS

Author Contributions: Dr Velho had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: El Boustany, Bakker, Roussel, Melander, Gansevoort, Velho.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: El Boustany, Tasevska, Meijer, Kieneker, Enhörning, Lefèvre, Marre, Balkau, Bakker, Roussel, Melander, Gansevoort, Velho.

Drafting of the manuscript: El Boustany, Roussel, Velho.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Tasevska, Meijer, Kieneker, Enhörning, Lefèvre, Mohammedi, Marre, Fumeron, Balkau, Bouby, Bankir, Bakker, Melander, Gansevoort.

Statistical analysis: El Boustany, Fumeron, Mohammedi, Velho.

Obtained funding: not apply

Administrative, technical, or material support: not apply

Supervision: Roussel, Velho

Conflict of Interest Disclosures

All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. IT, EM, KLM, GL, KM, MM, FF, BB, NB, SB, OM, RG, GV have no conflict to declare. R.E.B. was supported by a CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche) grant from INSERM and Danone Research Centre for Specialised Nutrition. R.R. has been a consultant or on the speakers' bureau for AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Sanofi, Merck Sharp and Dohme, Physiogenex, and Novo-Nordisk, and has received research funding from Amgen, Sanofi, and Danone Research. L.B. is an occasional consultant for Danone Research, France None of the authors received funding for the present work.

Funding/Support

Measurement of plasma copeptin in PREVEND and DESIR (partially) was performed free of charge by Thermofisher Scientific (Hennigsdorf, Germany), in anonymized tubes, blinded to characteristics and outcomes of patients. The MDCS-CC study was supported by the European Research Council, Swedish Medical Research Council, the Swedish Heart and Lung Foundation, the Medical Faculty of Lund University, Malmö University Hospital, the Albert Pahlsson Research Foundation, the Crafoord Foundation, the Ernhold Lundströms Research Foundation, the Region Skane, the Hulda and Conrad Mossfelt Foundation, the King Gustaf V and Queen Victoria Foundation, the Novo Nordisk Foundation, and the Wallenberg Foundation and B.R.A.H.M.S. and Dade-Behring gave support for the assay measurements. The DESIR study was funded by INSERM contracts with Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Lilly, Novartis Pharma, and sanofi-aventis; INSERM (Réseaux en Santé Publique, Interactions entre les déterminants de la santé, Cohortes Santé TGIR 2008); the Association Diabète Risque Vasculaire; the Fédération Française de Cardiologie; La Fondation de France; Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM)/Société Francophone de Diabétologie (SFD); l'Office national interprofessionnel des vins (ONIVINS); Ardix Medical; Bayer Diagnostics; Becton Dickinson; Cardionics; Merck Santé; Novo Nordisk; Pierre Fabre; Roche; Topcon. The PREVEND study was funded by a grant from the Dutch Kidney Foundation (Nierstichting, the Netherlands).

Role of the Funder/Sponsor

Funders/sponsors had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
3. Strippoli GF, Craig JC, Rochtchina E, Flood VM, Wang JJ, Mitchell P. Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2011;16(3):326-334.
4. Sontrop JM, Dixon SN, Garg AX, et al. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *American journal of nephrology*. 2013;37(5):434-442.
5. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):112-119.
6. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)*. 2010;16 Suppl 1:S37-44.
7. Heida JE, Boesten LSM, Ettema EM, et al. Comparison of ex vivo stability of copeptin and vasopressin. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(7):984-992.
8. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(10):3973-3978.
9. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):1046-1052.

10. Roussel R, Fezeu L, Marre M, et al. Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(12):4656-4663.
11. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nature reviews Nephrology*. 2013;9(4):223-239.
12. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney international*. 2013; 84:45-53.
13. Boertien WE, Riphagen IJ, Drion I, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33). *Diabetologia*. 2013;56(8):1680-1688.
14. Velho G, Bouby N, Hadjadj S, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabetes care*. 2013;36(11):3639-3645.
15. Pikkemaat M, Melander O, Bengtsson Bostrom K. Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *Journal of diabetes and its complications*. 2015;29(8):1062-1065.
16. Velho G, El Boustany R, Lefevre G, et al. Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016; 39(12):2288-2295.
17. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2011;6(2):361-368.
18. Boertien WE, Meijer E, Zittema D, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European*

- Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(11):4131-4137.
19. Boertien WE, Meijer E, Li J, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;61(3):420-429.
 20. Meijer E, Bakker SJ, de Jong PE, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88(4):561-567.
 21. Roussel R, Matallah N, Bouby N, et al. Plasma Copeptin and Decline in Renal Function in a Cohort from the Community: The Prospective D.E.S.I.R. Study. *American journal of nephrology*. 2015;42(2):107-114.
 22. Tasevska I, Enhorning S, Christensson A, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Increased Levels of Copeptin, a Surrogate Marker of Arginine Vasopressin, Are Associated with an Increased Risk of Chronic Kidney Disease in a General Population. *American journal of nephrology*. 2016;44(1):22-28.
 23. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci*. 2009;116(3):257-263.
 24. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney international*. 2010;77(1):29-36.

25. Enhorning S, Struck J, Wirfalt E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7): E1065-1072.
26. Konrat C, Mennen LI, Caces E, et al. Alcohol intake and fasting insulin in French men and women. The D.E.S.I.R. Study. *Diabetes & metabolism*. 2002;28(2):116-123.
27. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *Journal of internal medicine*. 2005;257(5):430-437.
28. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort RT. Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *American journal of epidemiology*. 2008;168(8):897-905.
29. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
30. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29.
31. Enhorning S, Bankir L, Bouby N, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmo Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes*. 2012: doi: 10.1038/ijo.2012.1088.
32. Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, et al. Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2011;6(11):2634-2641.
33. Sontrop JM, Huang SH, Garg AX, et al. Effect of increased water intake on plasma copeptin in patients with chronic kidney disease: results from a pilot randomised controlled trial. *BMJ open*. 2015;5(11): e008634.

34. Clark WF, Huang SH, Garg AX, et al. The Chronic Kidney Disease Water Intake Trial: Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis.* 2017;4: 2054358117725106.
35. Abbasi A, Corpeleijn E, Meijer E, et al. Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia.* 2012;55(7):1963-1970.
36. Then C, Kowall B, Lechner A, et al. Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study. *Acta diabetologica.* 2015; 52(1):103-112.
37. Roussel R, El Boustany R, Bouby N, et al. Plasma Copeptin, AVP Gene Variants, and Incidence of Type 2 Diabetes in a Cohort From the Community. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2016;101(6):2432-2439.
38. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *The American journal of physiology.* 1985;249(3 Pt 2):F324-337.
39. Bouby N, Ahloulay M, Nsegbe E, Dechaux M, Schmitt F, Bankir L. Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 1996;7(6):842-851.
40. Bardoux P, Bichet DG, Martin H, et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2003;18(3):497-506.
41. Bardoux P, Martin H, Ahloulay M, et al. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1999;96(18):10397-10402.

42. Bardoux P, Bruneval P, Heudes D, Bouby N, Bankir L. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(9):1755-1763.
43. El Boustany R, Taveau C, Chollet C, et al. Antagonism of vasopressin V2 receptor improves albuminuria at the early stage of diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2017.
44. Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *The American journal of physiology*. 1990;258(4 Pt 2): F973-979.
45. Sugiura T, Yamauchi A, Kitamura H, et al. High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF-beta. *Kidney international*. 1999;55(5):1800-1810.
46. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2006;17(8):2220-2227.

LEGENDS FOR FIGURES

Figure 1. eGFR decline during follow-up by tertiles (T) of plasma copeptin at baseline. A) Kaplan-Meier curves for the incidence of eGFR<60 ml/min/1.73 m² criterion. B) Incidence of CKD defined by KDIGO "Certain Drop in eGFR". C) Incidence of Rapid kidney function decline defined by a slope of eGFR <-3 mL/min/1.73 m² per year. Data from pooled cohorts.

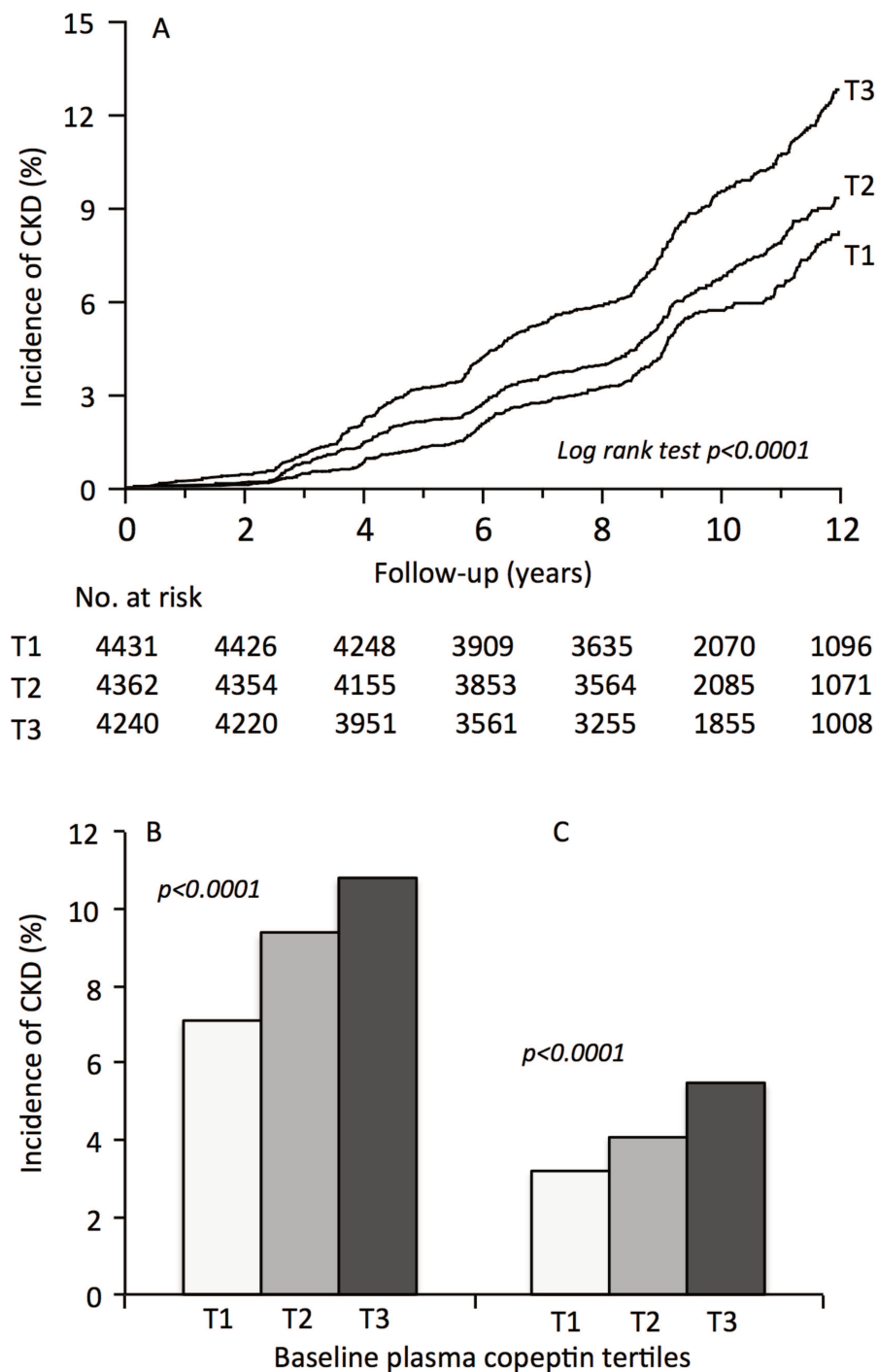


Figure 2. Kaplan-Meier curves for the incidence of microalbuminuria during follow-up by tertiles (T) of baseline plasma copeptin. Pooled data from DESIR and PREVEND cohorts. Log rank test $p=0.005$.

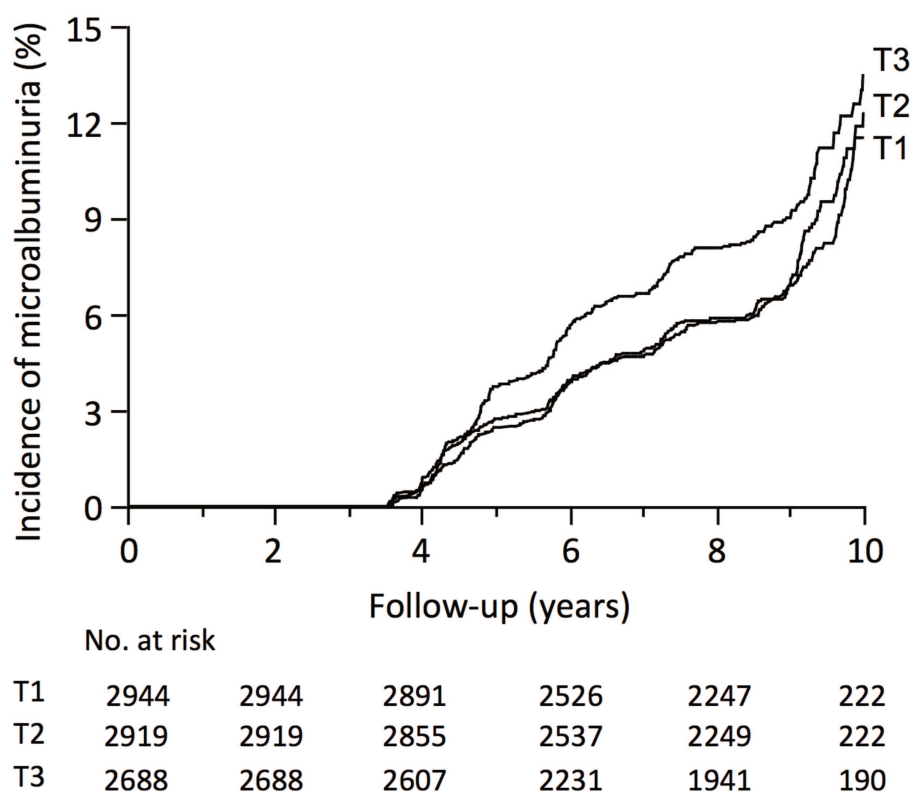


Figure 3. Covariates associated with eGFR decline during follow-up. Left panel: Hazard Ratio (HR) with 95% confidence interval for baseline covariates included in Cox regression analyses (multi-adjusted model) of the incidence of CKD defined by eGFR<60 ml/min/1.73 m² during follow-up. Right panel: Odds Ratio (OR) with 95% confidence interval for baseline covariates included in logistic regression analyses for KDIGO “*Certain drop in eGFR*” criterion during follow-up. Quantitative covariates are expressed as qualitative dichotomous (below or above the median) except for tertiles of copeptin. eGFR: estimated glomerular filtration rate. ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor. ARBs: angiotensin receptor blockers. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001.

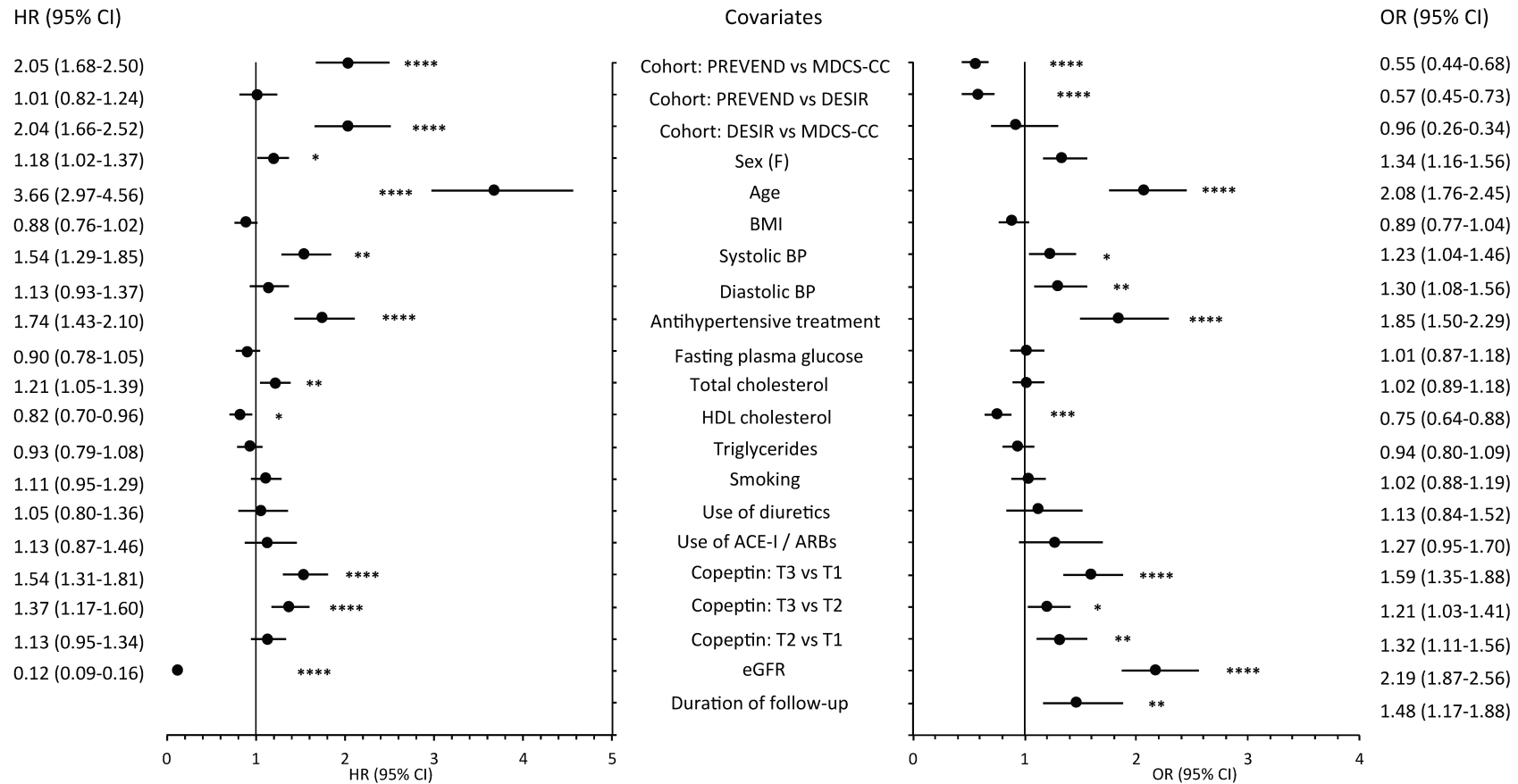


Table 1. Characteristics of participants at baseline by tertiles of plasma copeptin

Copeptin tertiles	T1	T2	T3	P
n	4571	4545	4481	
Plasma copeptin, pmol/L				
Men	3.21 (1.39)	5.88 (1.70) [*]	10.6 (4.55) ^{*†}	<0.0001
Women	2.06 (0.77)	3.51 (1.04) [*]	6.45 (3.14) ^{*†}	<0.0001
Age, years	50 ± 10	50 ± 11	51 ± 11 ^{*†}	<0.0001
Male gender % (n)	53.3 (2438)	43.7 (2441)	53.7 (2404)	0.93
BMI, kg/m ²	25.2 ± 3.7	25.5 ± 3.9 [*]	25.7 ± 4.2 [*]	<0.0001
SBP, mmHg	130 ± 18	131 ± 18	133 ± 19 ^{*†}	<0.0001
DBP, mmHg	78 ± 10	78 ± 11	79 ± 11 ^{*†}	<0.0001
Antihypertensive treatment, % (n)	12.0 (509)	12.4 (516)	14.0 (576)	0.02
Use of diuretics, % (n)	3.4 (135)	3.4 (131)	4.5 (175)	0.008
Use of ACE-I or ARB, % (n)	3.3 (147)	3.4 (153)	4.2 (188)	0.03
eGFR, mL/min/1.73 m ²	90 ± 16	89 ± 16 [*]	87 ± 17 ^{*†}	<0.0001
ACR, µg/mg creatinine	6.7 (6.8)	6.8 (6.8)	7.3 (7.7) ^{*†}	<0.0001
Current smoker, % (n)	26.7 (1216)	27.6 (1249)	29.8 (1330)	0.004
FPG (mmol/L)	5.00 ± 0.88	5.00 ± 0.87	5.13 ± 1.28 ^{*†}	<0.0001
Glycemic status: NFG/IFG/DM, %	93.4/4.3/2.3	93.7/3.9/2.4	92.0/4.4/3.7	0.0003
Total cholesterol (mmol/L)	5.76 ± 1.08	5.73 ± 1.07	5.81 ± 1.11 [†]	0.004
LDL cholesterol (mmol/L)	3.83 ± 0.97	3.77 ± 0.95	3.79 ± 0.99	0.05
HDL cholesterol (mmol/L)	1.46 ± 0.42	1.45 ± 0.41	1.45 ± 0.44	0.45
Triglycerides (mmol/L)	1.26 ± 0.81	1.27 ± 0.80	1.36 ± 1.21 ^{*†}	<0.0001

Data expressed as mean ± SD, percent (number), and median (interquartile range) (ACR and copeptin). Copeptin tertiles are cohort and sex-specific. Statistics for quantitative parameters are ANOVA with log-transformed data or Wilcoxon (rank sums) test (ACR and copeptin) and for qualitative variables, Pearson's chi-squared test. Tukey Kramer honest significant difference test following ANOVA or Wilcoxon test were used for comparisons of each pair: ^{*}significantly different (p<0.05) from T1; [†]significantly different (p<0.05) from T2. ACR: albumin to creatinine ratio assessed only in DESIR and PREVEND cohorts. FPG: fasting plasma glucose, NFG: normal fasting glucose, IFG: impaired fasting glucose, DM: diabetes mellitus. SBP, DBP: systolic and diastolic blood pressure, ACE-I: Angiotensin converting enzyme Inhibitors, ARBs: Angiotensin receptor blockers.

Table 2. Incidence of eGFR outcomes during follow-up by tertiles of plasma copeptin at baseline

Tertiles	eGFR<60 ml/min/1.73 m ²		KDIGO “Certain drop in eGFR”		Rapid kidney function decline	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
T1	4131 (93.2)	300 (6.8)	4248 (92.9)	323 (7.1)	4423 (96.8)	148 (3.2)
T2	3998 (91.7)	364 (8.3)	4118 (90.6)	427 (9.4)	4357 (95.9)	188 (4.1)
T3	3780 (89.2)	460 (10.9)	3998 (89.2)	483 (10.8)	4237 (94.5)	244 (5.5)
Model 1	HR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
T3 vs. T1	1.49 (1.29-1.72)	<0.0001	1.64 (1.41-1.91)	<0.0001	1.79 (1.44-2.22)	<0.0001
T3 vs. T2	1.28 (1.11-1.47)	0.0005	1.19 (1.03-1.37)	0.02	1.25 (1.02-1.54)	0.03
T2 vs. T1	1.17 (1.00-1.36)	0.05	1.38 (1.19-1.61)	<0.0001	1.43 (1.14-1.79)	0.002
Log _e [copeptin]	1.35 (1.22-1.49)	<0.0001	1.42 (1.28-1.56)	<0.0001	1.47 (1.26-1.72)	<0.0001
Model 2	HR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
T3 vs. T1	1.45 (1.23-1.71)	<0.0001	1.61 (1.37-1.90)	<0.0001	1.80 (1.43-2.28)	<0.0001
T3 vs. T2	1.36 (1.16-1.59)	0.0001	1.23 (1.05-1.43)	0.01	1.21 (0.98-1.51)	0.08
T2 vs. T1	1.07 (0.90-1.27)	0.45	1.32 (1.11-1.56)	0.002	1.49 (1.17-1.89)	0.001
Log _e [copeptin]	1.36 (1.22-1.52)	<0.0001	1.42 (1.27-1.58)	<0.0001	1.47 (1.26-1.72)	0.0001

Data are n (%). Copeptin tertiles are cohort and sex-specific. Cox regression analyses and logistic regression analyses performed in pooled cohorts. Hazard ratio (HR) and Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) for tertiles of plasma copeptin and for 1 unit of log_e[copeptin]. Model 1: adjusted for cohort membership, sex, age and eGFR at baseline, plus duration of follow-up (for KDIGO “Certain drop in eGFR” and rapid kidney function decline criteria only). Model 2: model 1 plus BMI, systolic and diastolic blood pressure, fasting plasma glucose, total and HDL-cholesterol and triglycerides, use of diuretics, antihypertensive drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, and smoking status at baseline.

ONLINE SUPPLEMENT

eMethods

Study Population

DESIR was a 9-year prospective study conducted in 5212 men and women (age range 30-65 years old), from western France. The study protocol included extensive clinical and biological evaluations at inclusion (between 1994 and 1998) and at visits after 3, 6 and 9 years of follow-up. The research protocol was approved by the ethics committee of Bicêtre Hospital and all participants signed an informed consent. The MDCS-CC is a prospective population-based study designed to investigate the relationship between diet and other lifestyle factors on the risk of developing cancer. Between 1991 and 1996, 28449 people living in Malmö participated in clinical examinations which included blood sampling and a questionnaire about nutrition. After a follow-up of 16 years (between 2007-2012), a new clinical examination and blood sampling, including kidney function assessment, were performed in 3700, of whom 3186 people had complete data. Morbidity and mortality have been followed up by national registers. All the study protocols were approved by the regional ethics committee of Lund University and all the participants provided written informed consent. PREVEND is a Dutch cohort drawn from the general population (age range 28 to 75 years) of the city of Groningen, the Netherlands. The study investigates the predictive value of urinary albumin for kidney and cardiovascular disease progression. The total screening program was completed by the 8592 people (of the 40856 who responded to the clinical examination invitation) who comprise the present cohort. The PREVEND study was approved by the medical ethics committee of The University of Groningen and was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki Principles. All participants gave written informed consent.

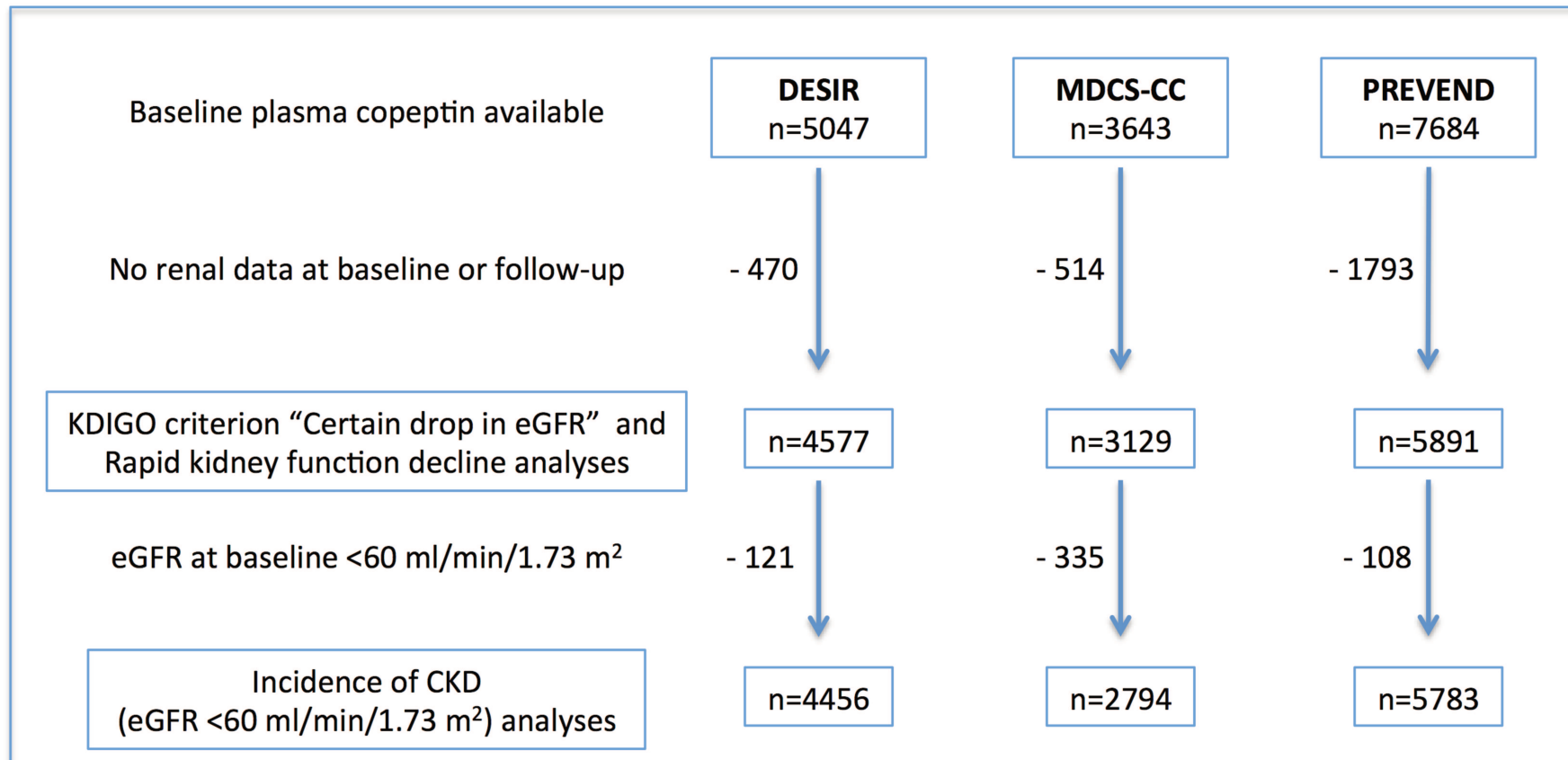
Definition of outcomes

eGFR categories were defined as $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (G1), $90 > \text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (G2), $60 > \text{eGFR} \geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (G3A), $45 > \text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (G3B), $30 > \text{eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (G4), $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (G5). “Certain Drop in eGFR” was defined by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) group as a drop in eGFR category accompanied by a 25% or greater drop in eGFR from baseline².

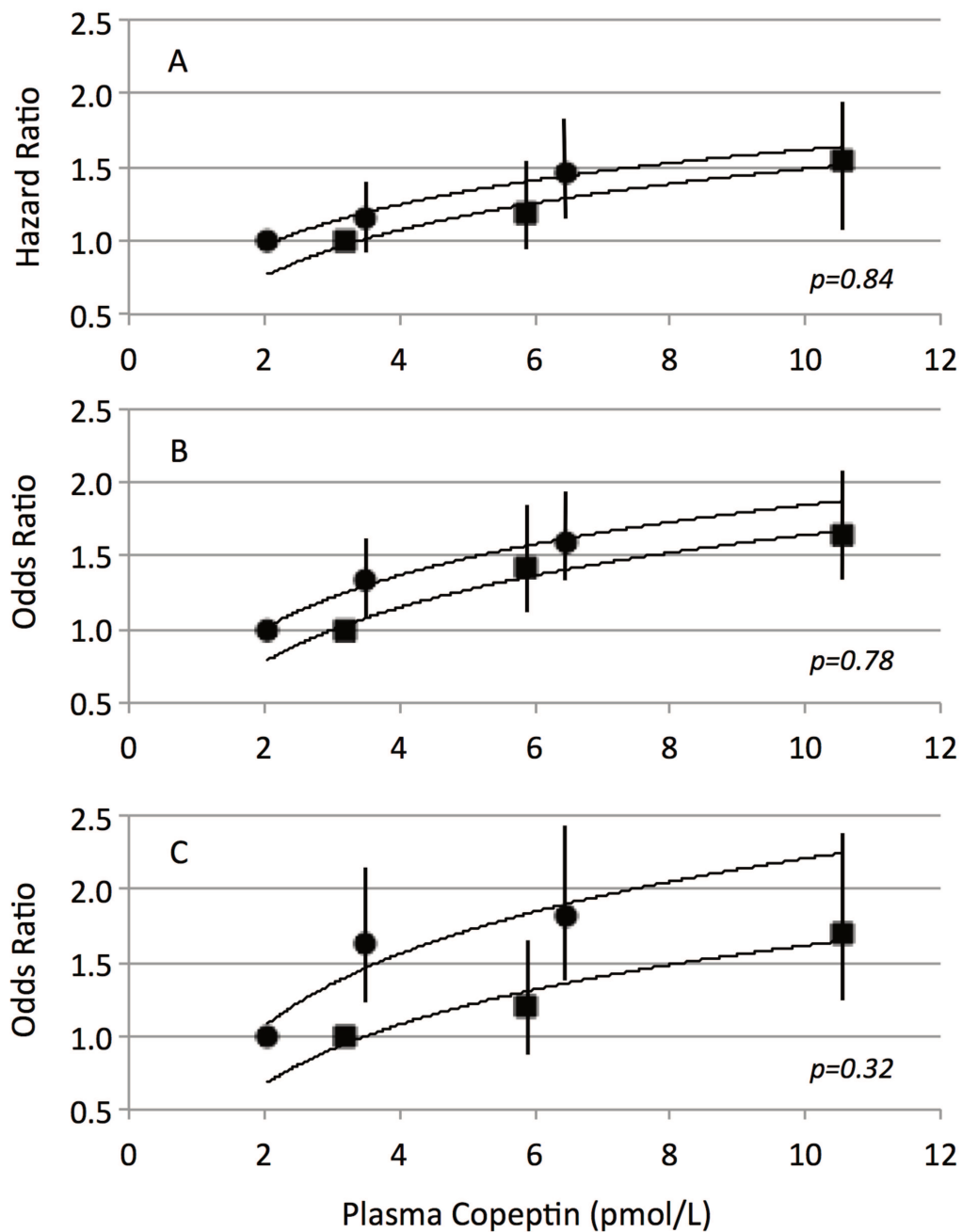
Acknowledgements:

The DESIR Study Group. INSERM U1018: B. Balkau, P. Ducimetière, E. Eschwège; INSERM U367: F. Alhenc-Gelas; CHU D'Angers: Y Gallois, A. Girault; Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U1138, Bichat Hospital: F. Fumeron, M. Marre, R Roussel; CHU de Rennes: F. Bonnet; CNRS UMR8090, Lille: A. Fonnebond, S. Cauchi, P. Froguel; Centres d'Examens de Santé: Alençon, Angers, Blois, Caen, Chateauroux, Chartres, Cholet, Le Mans, Orléans, Tours; Institute de Recherche Médecine Générale: J. Cogneau; General practitioners of the region; Institute inter-Regional pour la Santé: C. Born, E. Caces, M. Cailleau, O Lantieri, J.G. Moreau, F. Rakotozafy, J. Tichet, S. Vol.

eFigure 1. Flow chart of the participants to the study



eFigure 2. Hazard Ratio or Odds Ratio with 95% confidence interval for the association of baseline plasma copeptin with eGFR outcomes during follow-up by sex. A) incidence of eGFR<60 ml/min/1.73 m², B) KDIGO “*Certain drop in eGFR*” criterion, C) rapid kidney function decline. The median value for each plasma copeptin tertile is represented in squares for men and circles for women. Data from Cox proportional hazards regression analyses (A) or logistic regression analysis (B, C), adjusted for cohort membership, sex, age and eGFR at baseline, plus duration of follow-up (B, C). The p values are the statistical significance for the interaction term sex/copeptin in the regression models.



eTable 1. Characteristics of participants at baseline by CKD status during follow-up

	eGFR<60 ml/min/1.73 m ²			KDIGO criterion		
	progressors	non-progressors	<i>P</i>	progressors	non-progressors	<i>P</i>
n	1124	11909		1233	12364	
Age, years	59 ± 7	49 ± 10	<0.0001	55 ± 10	50 ± 11	<0.0001
Male gender % (n)	43.2 (486)	47.6 (5667)	0.005	44.1 (544)	46.7 (5771)	0.09
BMI, Kg/m ²	26.1 ± 4.0	25.3 ± 3.9	<0.0001	26.0 ± 4.3	25.4 ± 3.9	<0.0001
SBP, mmHg	142 ± 21	130 ± 18	<0.0001	139 ± 22	131 ± 18	<0.0001
DBP, mmHg	84 ± 10	78 ± 11	<0.0001	82 ± 11	78 ± 11	<0.0001
Antihypertensive treatment, % (n)	26.0 (283)	10.5 (1149)	<0.0001	23.2 (275)	11.7 (1326)	<0.0001
Use of ACE-I or ARB, % (n)	7.9 (88)	3.0 (349)	<0.0001	7.2 (88)	3.3 (400)	<0.0001
Use of diuretics, % (n)	9.0 (83)	3.0 (296)	<0.0001	8.0 (83)	3.3 (358)	<0.0001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	74 ± 9.9	92 ± 15	<0.0001	86 ± 17	88 ± 16	<0.0001
ACR, µg/mg creatinine	9.3 (14.3)	6.8 (6.6)	<0.0001	9.3 (14.2)	6.8 (6.7)	<0.0001
FPG, mmol/L	5.20 ± 1.33	5.03 ± 1.00	<0.0001	5.27 ± 1.55	5.03 ± 0.96	<0.0001
Glycemic status: NFG/IFG/DM, %	90.8/4.5/4.6	93.4/4.1/2.6	0.0002	89.5/4.8/5.8	93.4/4.2/2.5	<0.0001
Current smoker, % (n)	25.2 (282)	28.7 (3415)	0.01	27.2 (334)	28.1 (3462)	0.50
Total cholesterol, mmol/L	6.09 ± 1.05	5.71 ± 1.07	<0.0001	5.91 ± 1.14	5.76 ± 1.08	<0.0001

LDL cholesterol, mmol/L	4.08 ± 0.95	3.73 ± 0.95	<0.0001	3.93 ± 1.03	3.78 ± 0.96	0.0004
HDL cholesterol mmol/L	1.43 ± 0.42	1.46 ± 0.42	0.03	1.41 ± 0.42	1.46 ± 0.42	<0.0001
Triglycerides, mmol/L	1.40 ± 0.88	1.28 ± 0.97	<0.0001	1.37 ± 0.90	1.29 ± 0.96	<0.0001
Plasma copeptin, pmol/L						
Men	7.23 (6.23)	5.68 (4.83)	<0.0001	6.97 (5.57)	5.76 (4.98)	<0.0001
Women	4.05 (3.40)	3.41 (2.81)	<0.0001	3.87 (3.30)	3.46 (2.87)	<0.0001

Data from pooled cohorts, expressed as mean ± SD or percent (number), except ACR and plasma copeptin expressed as median (interquartile range). Statistics for quantitative parameters are ANOVA with log-transformed data or Wilcoxon (rank sums) test (eGFR and ACR) and for qualitative variables, Pearson's chi-squared test. ACR: albumin to creatinine ratio assessed only in DESIR and PREVEND cohorts. FPG: fasting plasma glucose, NFG: normal fasting glucose, IFG: impaired fasting glucose, DM: diabetes mellitus. SBP, DBP: systolic and diastolic blood pressure, ACE-I: Angiotensin converting enzyme Inhibitors, ARBs: Angiotensin receptor blockers. eGFR was calculated using the CKD-EPI equation. Progression towards CKD defined as eGFR below 60 ml/min/1.73 m² in at least one of the follow-up visits (non-progression defined as eGFR equal or above this value at all visits) or by the KDIGO criterion "*Certain drop in eGFR*".

eTable 2. Incidence of eGFR outcomes during follow-up by tertiles of plasma copeptin at baseline, using the CKD-EPI cystatin C equation in the PREVEND cohort

Sex-specific tertiles	eGFR<60 ml/min/1.73m ²		KDIGO “Certain drop in eGFR”		Rapid kidney function decline	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
T1	1787 (93.1)	133 (6.9)	1766 (90.1)	195 (9.9)	1866 (94.5)	108 (5.5)
T2	1745 (90.4)	185 (9.6)	1778 (89.3)	214 (10.7)	1904 (94.5)	111 (5.5)
T3	1574 (84.4)	226 (12.6)	1667 (86.2)	268 (13.9)	2549 (85.8)	159 (8.2)
	HR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
T3 vs. T1	1.35 (1.09-1.68)	0.006	1.29 (1.05-1.60)	0.02	1.57 (1.21-2.26)	0.0009
T3 vs. T2	1.20 (0.98-1.45)	0.07	1.29 (1.05-1.58)	0.01	1.39 (1.07-1.81)	0.01
T2 vs. T1	1.13 (0.90-1.42)	0.28	1.00 (0.81-1.25)	0.97	1.13 (0.85-1.50)	0.40
Log _e [copeptin]	1.16 (1.01-1.33)	0.04	1.19 (1.04-1.37)	0.01	1.27 (1.07-1.52)	0.007

Data are n (%). Copeptin tertiles are cohort and sex-specific. Hazard ratio (HR) and Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) for sex-specific tertiles of plasma copeptin and for 1 unit of log_e[copeptin], adjusted for sex, age and eGFR at baseline, plus duration of follow-up (for KDIGO “Certain drop in eGFR” and rapid kidney function decline criteria only).

eTable 3. Incidence of eGFR outcomes during follow-up in men by tertiles of plasma copeptin at baseline

Sex-specific tertiles	eGFR<60 ml/min/1.73 m ²		KDIGO “ <i>Certain drop in eGFR</i> ”		Rapid kidney function decline	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
T1	1985 (94.2)	121 (5.8)	1994 (93.5)	139 (6.5)	2066 (96.9)	67 (3.1)
T2	1894 (92.2)	160 (7.8)	1914 (91.0)	190 (9.0)	2031 (96.5)	73 (3.5)
T3	1787 (89.7)	205 (10.3)	1862 (89.6)	215 (10.4)	1970 (94.9)	107 (5.2)
	HR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
T3 vs. T1	1.54 (1.14-1.94)	0.0001	1.64 (1.30-2.06)	<0.0001	1.70 (1.23-2.37)	0.008
T3 vs. T2	1.30 (1.06-1.60)	0.01	1.15 (0.93-1.43)	0.19	1.43 (1.04-1.96)	0.03
T2 vs. T1	1.19 (0.94-1.51)	0.15	1.42 (1.13-1.80)	0.003	1.20 (0.84-1.70)	0.31
Log _e [copeptin]	1.39 (1.20-1.62)	<0.0001	1.35 (1.16-1.56)	<0.0001	1.37 (1.10-1.71)	0.005

Data are n (%). Copeptin tertiles are cohort and sex-specific. Cox regression analysis and logistic regression analyses performed in pooled cohorts. Hazard ratio (HR) and Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) for sex-specific tertiles of plasma copeptin and for 1 unit of log_e[copeptin], adjusted for cohort membership, sex, age and eGFR at baseline, plus duration of follow-up (for KDIGO “*Certain drop in eGFR*” and rapid kidney function decline criteria only).

eTable 4. Incidence of eGFR outcomes during follow-up in women by tertiles of plasma copeptin at baseline

Sex-specific tertiles	eGFR<60 ml/min/1.73 m ²		KDIGO “ <i>Certain drop in eGFR</i> ”		Rapid kidney function decline	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
T1	2146 (92.3)	179 (7.7)	2254 (92.5)	184 (7.5)	2357 (96.7)	81 (3.3)
T2	2104 (91.2)	204 (8.8)	2204 (90.3)	237 (9.7)	2326 (95.3)	115 (4.7)
T3	1993 (88.7)	255 (11.3)	2136 (88.9)	268 (11.2)	2267 (94.3)	137 (5.7)
	HR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
T3 vs. T1	1.46 (1.21-1.78)	<0.0001	1.60 (1.31-1.96)	<0.0001	1.82 (1.36-2.46)	<0.0001
T3 vs. T2	1.27 (1.06-1.53)	0.01	1.20 (0.99-1.44)	0.06	1.12 (0.85-1.47)	0.42
T2 vs. T1	1.15 (0.94-1.41)	0.18	1.34 (1.09-1.65)	0.005	1.63 (1.21-2.21)	0.001
Log _e [copeptin]	1.33 (1.17-1.51)	<0.0001	1.45 (1.27-1.65)	<0.0001	1.48 (1.22-1.80)	<0.0001

Data are n (%). Copeptin tertiles are cohort and sex-specific. Cox regression analysis and logistic regression analyses performed in pooled cohorts. Hazard ratio (HR) and Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) for sex-specific tertiles of plasma copeptin and for 1 unit of log_e[copeptin], adjusted for cohort membership, sex, age and eGFR at baseline, plus duration of follow-up (for KDIGO “*Certain drop in eGFR*” and rapid kidney function decline criteria only).

DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES

La maladie rénale chronique est actuellement reconnue comme un problème majeur de santé publique à cause de sa prévalence continuellement croissante à l'échelle mondiale ainsi que le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale et les nombreuses complications qui lui sont associés. Les principales causes à l'origine de cette croissance en prévalence de la MRC sont le vieillissement des populations et l'épidémie mondiale du diabète type 2 et de l'obésité si bien que la néphropathie diabétique est devenue l'une des causes principales de maladie rénale chronique voire d'insuffisance rénale terminale. Malgré le progrès accompli dans le domaine thérapeutique au cours des dernières années, la prévalence de la MRC reste élevée. En effet, les coûts liés à la prise en charge des patients et au traitement des complications associées à la MRC (y compris l'insuffisance rénale terminale) constituent en termes de budget des soins de santé, un véritable défi que seul un petit nombre de pays avec des économies robustes peuvent relever. De plus, il est probable que certains facteurs liés au mode de vie et susceptibles d'induire le développement de la maladie rénale et/ou de sa progression n'aient pas été identifiés. L'hydratation semble en être un.

L'eau est essentielle à la vie et a toujours été reconnue comme telle, même avant que les méthodes scientifiques sophistiquées d'aujourd'hui ne soient disponibles. Les événements majeurs dans le rein sont déterminés par la quantité de « travail osmotique » qui lui est imposée. L'excrétion des déchets azotés dans des urines plus diluées (grâce à un apport hydrique plus important) atténuerait cette charge de travail et « aiderait les reins » à éliminer les produits toxiques. Le processus de concentration des urines et le maintien de l'homéostasie hydrique dépendent de l'hormone antidiurétique ou vasopressine. Une déshydratation ainsi qu'une élévation même faible de l'osmolalité plasmatique sont des stimuli majeurs de la sécrétion de vasopressine. L'effet antidiurétique de la vasopressine dépend de son action sur la perméabilité à l'eau médiée par les récepteurs V2 dans le canal collecteur. Si le rôle de l'hormone antidiurétique dans la conservation de l'eau est vital et non-reproduit par aucune autre hormone ou mécanisme compensatoire, son action chronique sur le rein serait plutôt délétère. Il existe un nombre croissant de données à l'appui de cette hypothèse, issues d'études expérimentales, épidémiologiques ou cliniques basées sur des marqueurs de l'hydratation ou de la sécrétion de vasopressine tels que la prise hydrique, le volume et l'osmolalité urinaires, les antagonistes des récepteurs de la vasopressine et plus récemment le dosage de la copeptine plasmatique.

Des études menées au sein de notre équipe ont montré que la vasopressine était impliquée, via son récepteur V2, dans l'albuminurie, caractéristique majeure de la néphropathie diabétique, dans un modèle de diabète insulino-prive [172]. Plus récemment, l'équipe a souligné une association entre des concentrations élevées de copeptine et l'incidence de MRC dans une cohorte de la population générale française [163]. Le but de mon projet de thèse a été 1) d'étudier la contribution de la vasopressine au développement et à la progression de la maladie rénale dans le diabète type 2 (approche expérimentale), et 2) de confirmer l'association entre la copeptine et le déclin à long terme de la fonction rénale dans la population générale avec une plus grande puissance statistique et une attention particulière à la différence liée au sexe de la copeptinémie (approche épidémiologique).

Il est bien établi que les concentrations de vasopressine sont augmentées dans le diabète type 1 et 2 ainsi que dans les modèles expérimentaux de diabète induit ou spontané. Dans un modèle de diabète insulino-prive (induit par la streptozotocine), l'antagonisme du récepteur V2 de la vasopressine permet d'éviter la progression de l'albuminurie. Nous avons voulu étudier si la vasopressine était impliquée aussi dans les complications rénales du diabète type 2 et si le blocage de son effet V2 pouvait prévenir ou améliorer l'atteinte rénale. Pour modèle, nous avons choisi la souris diabétique obèse *db/db*. Nous avons observé un effet protecteur du traitement par un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine, manifeste par une diminution de l'excrétion urinaire d'albumine, de l'hypertrophie rénale et partiellement de l'hyperfiltration glomérulaire. Le mécanisme d'action des effets délétères de la vasopressine sur le rein n'est pas entièrement élucidé. Des études antérieures de l'équipe, chez le rat non-diabétique, suggèrent que l'effet nuisible de la vasopressine est dû à son activité de concentration des urines médiée par le récepteur V2 tubulaire. Ainsi, l'activation du récepteur V2 dans le tubule inhibe le rétrocontrôle tubuloglomérulaire en conséquence à une diminution de la concentration sodique au niveau de la macula densa ce qui déclenche une élévation de la pression intraglomérulaire et une hyperfiltration. Celle-ci induirait, selon Brenner, un cercle vicieux, des lésions glomérulaires et finalement une détérioration progressive de la fonction rénale. Dans notre étude, le traitement par l'antagoniste du récepteur V2 a atténué l'activité de concentration des urines du rein sans toutefois induire la formation d'urines hypo-osmotiques. Par ailleurs, le blocage des récepteurs V2 stimule la sécrétion de vasopressine et par suite l'activation des récepteurs V1a rénaux, vasculaires et hépatiques. Nous ne pouvons donc pas exclure l'hypothèse que le phénotype observé chez les souris *db/db* traitées soit dû à un effet V1 indirect. Néanmoins, l'absence de toute différence de pression artérielle ou de glycémie

entre les groupes de souris traitées et non-traitées n'est pas en faveur d'un effet V1 significatif. Un autre effet bénéfique de l'antagonisme de l'action de la vasopressine était l'atténuation de l'hypertrophie rénale observée au stade précoce de la néphropathie diabétique. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans un modèle animal de diabète insulino-prive, ils constituent une preuve de l'implication de la vasopressine via son récepteur V2 dans la néphropathie diabétique, au moins au stade précoce. De plus, ils fournissent une explication physiopathologique à l'association observée dans un nombre d'études épidémiologiques, chez des patients diabétiques, entre les concentrations plasmatiques élevées de copeptine et l'albuminurie ou le déclin de la fonction rénale.

L'intérêt en recherche clinique pour l'hydratation, la vasopressine et la régulation osmotique a augmenté avec la disponibilité de nouveaux outils d'investigation notamment les antagonistes sélectifs des récepteurs de la vasopressine, le clonage des récepteurs de la vasopressine et l'identification des organes et cellules où ils sont exprimés et enfin la technique immunologique de dosage de la copeptine. De nombreuses études épidémiologiques ont souligné une association entre l'apport hydrique, le volume et l'osmolalité urinaires ou les taux de copeptine et le déclin de la fonction rénale dans différents contextes cliniques : néphrolithiase, polykystose rénale, néphropathie diabétique, transplantés rénaux et plus récemment dans la population générale. Toutefois, les études sur le lien entre la copeptine et la santé rénale, en particulier le risque de MRC, dans la population générale restent limitées. La copeptine mesurée à l'entrée de l'étude était associée de façon significative à la microalbuminurie dans une analyse transversale de la cohorte néerlandaise PREVEND [160] et au déclin du DFG et à un plus grand risque d'apparition de MRC dans les cohortes française DESIR et suédoise MDCS-CC [163, 164]. Le but du volet épidémiologique de la thèse était donc de confirmer ces associations avec une plus grande puissance statistique, de les étendre à d'autres marqueurs de la fonction rénale et de déterminer si le sexe est un facteur d'interaction dans ces associations. Dans notre étude conduite sur les données de trois grandes cohortes européennes de la population générale, nous avons trouvé que des concentrations élevées de copeptine à l'inclusion étaient associées à une plus grande incidence de MRC au cours du suivi et à un déclin de la fonction rénale évalué par le critère KDIGO « *Certain drop in eGFR* », par la pente du DFG ainsi que par l'incidence de microalbuminurie. Ces associations étaient indépendantes de la fonction rénale à l'entrée de l'étude, de la durée de suivi et d'autres facteurs confondants.

Des concentrations plus élevées de copeptine chez les hommes que chez les femmes sont observées de façon régulière dans la population générale [63, 65, 160, 163, 164, 203] ainsi que dans des cohortes de sujets avec maladie rénale liée ou non au diabète [18, 23-27, 156, 174, 204]. Des différences liées au sexe ont été soulignées dans l'association de la copeptine avec des traits métaboliques et cardiovasculaires d'une part [20, 65] et les variations alléliques du gène de la vasopressine d'autre part [22]. Dans la cohorte DESIR, des concentrations élevées de copeptine étaient associées à une sensibilité à l'insuline réduite et à un risque augmenté de diabète type 2. Les génotypes associés au risque d'hyperglycémie étaient également associés à une copeptinémie élevée mais uniquement chez les hommes. Dans la cohorte PREVEND, Abbasi et coll. montrent que la valeur prédictive du diabète type 2 de la copeptine était plus importante chez les femmes par rapport aux hommes. Inversement, dans une analyse transversale des données de 1554 sujets de la cohorte allemande KORA F4, la copeptine était significativement associée au diabète uniquement chez les hommes et à l'hypertension uniquement chez les femmes. Le désaccord entre ces résultats souligne l'importance de tenir compte de l'effet possible du sexe pour évaluer la valeur prédictive de nouveaux biomarqueurs. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'interaction entre le sexe et la copeptine ce qui indique que malgré des concentrations plus élevées chez les hommes, l'association de la copeptine avec le déclin de la fonction rénale semble similaire chez les deux sexes. Par ailleurs, comme c'est le cas de toute étude observationnelle, nos résultats ne permettent pas de conclure à une causalité dans le lien entre la copeptine et la maladie rénale. Les données expérimentales existantes, dans divers modèles animaux, sont toutefois en faveur de la causalité entre une activation soutenue du système vasopressinergique et la détérioration de la fonction rénale.

En conclusion, les résultats des deux études, expérimentale et épidémiologique, confirment qu'au-delà de son rôle de maintien de l'homéostasie hydrique, à concentrations élevées, la vasopressine (ou copeptine) est impliquée dans le développement et la progression de la MRC. La forte prévalence de la maladie rénale chronique reflète que malgré le progrès accompli en pratique clinique, il existe encore un besoin thérapeutique non satisfait et donc une cible thérapeutique non explorée. La vasopressine (copeptine) semble en être une. Les résultats obtenus à l'issue de ce travail, avec l'ensemble des données animales, observationnelles et cliniques disponibles jusqu'ici, fournissent des arguments solides pour une diminution de la sécrétion de vasopressine (par un apport en eau plus important) et/ou de son action (blocage pharmacologique) dans la prévention des maladies rénales.

Ce qui est nécessaire à ce stade est donc de :

- Définir de manière plus précise les concentrations de vasopressine/copeptine qui sont associées à un effet délétère sur le rein,
- Etudier comment les concentrations plasmatiques de vasopressine/copeptine sont associées à l'apport hydrique et évaluer la stabilité au cours du temps de cette association chez un individu donné,
- Aborder la question de causalité à la base des associations observées par
 - 1- l'approche de randomisation Mendélienne qui si validée, fournit un argument épidémiologique pour la causalité entre l'association de la vasopressine et les phénotypes rénaux observés,
 - 2- la conception et la mise en place d'études interventionnelles pour étudier l'effet d'une diminution de la sécrétion de vasopressine (par un apport en eau plus important) ou de son action (par un blocage pharmacologique) sur la prévention de la maladie rénale et de sa progression aussi bien dans la population générale que dans un contexte diabétique. Un essai randomisé contrôlé [NCT01766687] pour tester l'hypothèse selon laquelle une plus grande consommation d'eau permettrait de réduire la perte de la fonction rénale chez les patients atteints de MRC stade 3 a été conclu en juin 2017 [205]. La même approche devrait être appliquée chez des patients diabétiques pour tester la sûreté et l'efficacité d'une augmentation des apports en eau,
- Pousser la recherche sur les recommandations d'hydratation pour différents âges, la relation entre la maladie et la quantité et nature des boissons consommées.

Il est important de souligner que les besoins en eau sont extrêmement variables et ce parce qu'ils ne dépendent pas uniquement des différences de métabolisme mais aussi des conditions environnementales et du niveau d'activité. Jusqu'à maintenant, il n'y a pas un niveau d'apport en eau unique qui assurerait une hydratation adéquate et une santé optimale pour la moitié des personnes en bonne santé et dans toutes les conditions environnementales. Un niveau optimal peut effectivement exister et les données de la littérature suggèrent qu'il est supérieur aux recommandations actuelles.

Les défis actuels et futurs sont nombreux.

REFERENCES

1. Turner R.A., Pierce J.G., du V.V. *The purification and the amino acid content of vasopressin preparations*. J Biol Chem 1951. 191(1): 21-28.
2. Bichet D.G. *Pharmacologie clinique de l'arginine-vasopressine*. Actualités Néphrologiques Jean Hamburger 2005: 81-89.
3. Blanchard A. *La vasopressine: physiologie et physiopathologie*. Paris, MAPAR 2004: 303-316.
4. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N., Hiroyama M., Nonoguchi H., Tanoue A. *Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems*. Physiol Rev 2012. 92(4): 1813-1864.
5. Robertson G.L., Shelton R.L., Athar S. *The osmoregulation of vasopressin*. Kidney Int 1976. 10(1): 25-37.
6. Bankir L. *Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects*. Cardiovasc Res 2001. 51(3): 372-390.
7. Dunn F.L., Brennan T.J., Nelson A.E., Robertson G.L. *The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat*. J Clin Invest 1973. 52(12): 3212-3219.
8. Robertson G.L. *Abnormalities of thirst regulation*. Kidney Int 1984. 25(2): 460-469.
9. Zerbe R.L., Miller J.Z., Robertson G.L. *The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human subjects*. J Lab Clin Med 1991. 117(1): 51-59.
10. Robertson G., Berl T. *Pathophysiology of water metabolism*. The kidney 1996. 1: 677-736.
11. Baumann G., Dingman J.F. *Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man*. J Clin Invest 1976. 57(5): 1109-1116.
12. Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S., Dunser M.W. *Copeptin: clinical use of a new biomarker*. Trends Endocrinol Metab 2008. 19(2): 43-49.
13. Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A. *Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin*. Clin Chem 2006. 52(1): 112-119.
14. Roussel R., Fezeu L., Marre M., Velho G., Fumeron F., Jungers P., Lantieri O., Balkau B., Bouby N., Bankir L., Bichet D.G. *Comparison between copeptin and vasopressin in a*

- population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014. 99(12): 4656-4663.
15. Balanescu S., Kopp P., Gaskill M.B., Morgenthaler N.G., Schindler C., Rutishauser J. *Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011. 96(4): 1046-1052.
 16. Nickel C.H., Bingisser R., Morgenthaler N.G. *The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department.* *BMC Med* 2012. 10: 7.
 17. Stoiser B., Mortl D., Hulsmann M., Berger R., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Pacher R. *Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure.* *Eur J Clin Invest* 2006. 36(11): 771-778.
 18. Velho G., El Boustany R., Lefevre G., Mohammedi K., Fumeron F., Potier L., Bankir L., Bouby N., Hadjadj S., Marre M., Roussel R. *Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes.* *Diabetes Care* 2016. 39(12): 2288-2295.
 19. Yalta K., Yalta T., Sivri N., Yetkin E. *Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone.* *Int J Cardiol* 2013. 167(5): 1750-1759.
 20. Abbasi A., Corpeleijn E., Meijer E., Postmus D., Gansevoort R.T., Gans R.O., Struck J., Hillege H.L., Stolk R.P., Navis G., Bakker S.J. *Sex differences in the association between plasma copeptin and incident type 2 diabetes: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study.* *Diabetologia* 2012. 55(7): 1963-1970.
 21. Enhorning S., Wang T.J., Nilsson P.M., Almgren P., Hedblad B., Berglund G., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Lindholm E., Groop L., Lyssenko V., Orho-Melander M., Newton-Cheh C., Melander O. *Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus.* *Circulation* 2010. 121(19): 2102-2108.
 22. Roussel R., El Boustany R., Bouby N., Potier L., Fumeron F., Mohammedi K., Balkau B., Tichet J., Bankir L., Marre M., Velho G. *Plasma Copeptin, AVP Gene Variants, and Incidence of Type 2 Diabetes in a Cohort From the Community.* *J Clin Endocrinol Metab* 2016. 101(6): 2432-2439.
 23. Boertien W.E., Meijer E., Li J., Bost J.E., Struck J., Flessner M.F., Gansevoort R.T., Torres V.E. *Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort.* *Am J Kidney Dis* 2013. 61(3): 420-429.

24. Boertien W.E., Meijer E., Zitterma D., van Dijk M.A., Rabelink T.J., Breuning M.H., Struck J., Bakker S.J., Peters D.J., de Jong P.E., Gansevoort R.T. *Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant 2012. 27(11): 4131-4137.
25. Meijer E., Bakker S.J., van der Jagt E.J., Navis G., de Jong P.E., Struck J., Gansevoort R.T. *Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol 2011. 6(2): 361-368.
26. Boertien W.E., Riphagen I.J., Drion I., Alkhalaf A., Bakker S.J., Groenier K.H., Struck J., de Jong P.E., Bilo H.J., Kleefstra N., Gansevoort R.T. *Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33)*. Diabetologia 2013. 56(8): 1680-1688.
27. Velho G., Bouby N., Hadjadj S., Matallah N., Mohammedi K., Fumeron F., Potier L., Bellili-Munoz N., Taveau C., Alhenc-Gelas F., Bankir L., Marre M., Roussel R. *Plasma copeptin and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and albuminuria*. Diabetes Care 2013. 36(11): 3639-3645.
28. Barat C., Simpson L., Breslow E. *Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus*. Biochemistry 2004. 43(25): 8191-8203.
29. Thibonnier M., Conarty D.M., Preston J.A., Wilkins P.L., Berti-Mattera L.N., Mattera R. *Molecular pharmacology of human vasopressin receptors*. Adv Exp Med Biol 1998. 449: 251-276.
30. Thibonnier M., Berti-Mattera L.N., Dulin N., Conarty D.M., Mattera R. *Signal transduction pathways of the human V1-vascular, V2-renal, V3-pituitary vasopressin and oxytocin receptors*. Prog Brain Res 1998. 119: 147-161.
31. Clark G.A. *The origin of the glucose in the hyperglycaemia induced by pituitrin*. J Physiol 1928. 64(4): 324-330.
32. Bergen S.S., Jr., Sullivan R., Hilton J.G., Willis S.W., Jr., Van Itallie T.B. *Glycogenolytic effect of vasopressin in the canine liver*. Am J Physiol 1960. 199: 136-138.
33. Hems D.A., Whitton P.D. *Stimulation by vasopressin of glycogen breakdown and gluconeogenesis in the perfused rat liver*. Biochem J 1973. 136(3): 705-709.

34. Spruce B.A., McCulloch A.J., Burd J., Orskov H., Heaton A., Baylis P.H., Alberti K.G. *The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man*. Clin Endocrinol (Oxf) 1985. 22(4): 463-468.
35. Wun T., Paglieroni T., Lachant N.A. *Physiologic concentrations of arginine vasopressin activate human platelets in vitro*. Br J Haematol 1996. 92(4): 968-972.
36. Frank E., Landgraf R. *The vasopressin system--from antidiuresis to psychopathology*. Eur J Pharmacol 2008. 583(2-3): 226-242.
37. Schlosser S.F., Almeida O.F., Patchev V.K., Yassouridis A., Elands J. *Oxytocin-stimulated release of adrenocorticotropin from the rat pituitary is mediated by arginine vasopressin receptors of the V1b type*. Endocrinology 1994. 135(5): 2058-2063.
38. Antoni F.A., Holmes M.C., Makara G.B., Karteszi M., Laszlo F.A. *Evidence that the effects of arginine-8-vasopressin (AVP) on pituitary corticotropin (ACTH) release are mediated by a novel type of receptor*. Peptides 1984. 5(3): 519-522.
39. Tanoue A. *New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: effects of vasopressin receptor on regulations of hormone secretion and metabolisms of glucose, fat, and protein*. J Pharmacol Sci 2009. 109(1): 50-52.
40. Dunning B.E., Moltz J.H., Fawcett C.P. *Modulation of insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas by the neurohypophysial hormones and by desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP)*. Peptides 1984. 5(5): 871-875.
41. Abu-Basha E.A., Yibchok-Anun S., Hsu W.H. *Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas*. Metabolism 2002. 51(9): 1184-1190.
42. Grazzini E., Lodboerer A.M., Perez-Martin A., Joubert D., Guillon G. *Molecular and functional characterization of V1b vasopressin receptor in rat adrenal medulla*. Endocrinology 1996. 137(9): 3906-3914.
43. Bichet D.G., Razi M., Lonergan M., Arthus M.F. *1-Desamino[8-D-arginine]vasopressin (dDAVP) decreases blood pressure and increases pulse rate in normal individuals*. Thromb Haemost 1988. 60(2): 348-349.
44. Hirsch A.T., Dzau V.J., Majzoub J.A., Creager M.A. *Vasopressin-mediated forearm vasodilation in normal humans. Evidence for a vascular vasopressin V2 receptor*. J Clin Invest 1989. 84(2): 418-426.
45. van Lieburg A.F., Knoers N.V., Monnens L.A., Smits P. *Effects of arginine vasopressin and 1-desamino-8-D arginine vasopressin on forearm vasculature of healthy subjects and patients with a V2 receptor defect*. J Hypertens 1995. 13(12 Pt 2): 1695-1700.

46. Morel F. *Sites of hormone action in the mammalian nephron*. Am J Physiol 1981. 240(3): F159-164.
47. Agre P., Nielsen S. *The aquaporin family of water channels in kidney*. Nephrologie 1996. 17(7): 409-415.
48. Verkman A.S., Mitra A.K. *Structure and function of aquaporin water channels*. Am J Physiol Renal Physiol 2000. 278(1): F13-28.
49. Nicco C., Wittner M., DiStefano A., Jounier S., Bankir L., Bouby N. *Chronic exposure to vasopressin upregulates ENaC and sodium transport in the rat renal collecting duct and lung*. Hypertension 2001. 38(5): 1143-1149.
50. Schlatter E., Schafer J.A. *Electrophysiological studies in principal cells of rat cortical collecting tubules. ADH increases the apical membrane Na⁺-conductance*. Pflugers Arch 1987. 409(1-2): 81-92.
51. Bankir L P.B., Choukroun G, Bouby N, Mallié JP. *Concentrer l'urine ou excréter le sodium, deux exigences parfois contradictoires*. Néphrologie 1998. 19: 203-209.
52. Bankir L.T., Trinh-Trang-Tan M.M. *Renal urea transporters. Direct and indirect regulation by vasopressin*. Exp Physiol 2000. 85 Spec No: 243s-252s.
53. Sands J.M., Nonoguchi H., Knepper M.A. *Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting duct subsegments*. Am J Physiol 1987. 253(5 Pt 2): F823-832.
54. Promeneur D., Bankir L., Hu M.C., Trinh-Trang-Tan M.M. *Renal tubular and vascular urea transporters: influence of antidiuretic hormone on messenger RNA expression in Brattleboro rats*. J Am Soc Nephrol 1998. 9(8): 1359-1366.
55. Sands J.M., Blount M.A., Klein J.D. *Regulation of renal urea transport by vasopressin*. Trans Am Clin Climatol Assoc 2011. 122: 82-92.
56. Bankir L., Bardoux P., Ahloulay M. *Vasopressin and diabetes mellitus*. Nephron 2001. 87(1): 8-18.
57. Aoyagi T., Birumachi J., Hiroyama M., Fujiwara Y., Sanbe A., Yamauchi J., Tanoue A. *Alteration of glucose homeostasis in V1a vasopressin receptor-deficient mice*. Endocrinology 2007. 148(5): 2075-2084.
58. Fujiwara Y., Hiroyama M., Sanbe A., Aoyagi T., Birumachi J., Yamauchi J., Tsujimoto G., Tanoue A. *Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor*. J Physiol 2007. 584(Pt 1): 235-244.

59. Nakamura K., Aoyagi T., Hiroyama M., Kusakawa S., Mizutani R., Sanbe A., Yamauchi J., Kamohara M., Momose K., Tanoue A. *Both V(1A) and V(1B) vasopressin receptors deficiency result in impaired glucose tolerance*. Eur J Pharmacol 2009. 613(1-3): 182-188.
60. Hems D.A., Whitton P.D., Ma G.Y. *Metabolic actions of vasopressin, glucagon and adrenalin in the intact rat*. Biochim Biophys Acta 1975. 411(1): 155-164.
61. Taveau C., Chollet C., Waeckel L., Desposito D., Bichet D.G., Arthus M.F., Magnan C., Philippe E., Paradis V., Foufelle F., Hainault I., Enhorning S., Velho G., Roussel R., Bankir L., Melander O., Bouby N. *Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats*. Diabetologia 2015. 58(5): 1081-1090.
62. Roussel R., Fezeu L., Bouby N., Balkau B., Lantieri O., Alhenc-Gelas F., Marre M., Bankir L. *Low Water Intake and Risk for New-Onset Hyperglycemia*. Diabetes Care 2011. 34(12): 2551-2554.
63. Enhorning S., Struck J., Wirfalt E., Hedblad B., Morgenthaler N.G., Melander O. *Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2011. 96(7): E1065-1072.
64. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Struck J., Mosley T.H., Jr., Kullo I.J. *Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2009. 94(7): 2558-2564.
65. Then C., Kowall B., Lechner A., Meisinger C., Heier M., Koenig W., Peters A., Rathmann W., Seissler J. *Plasma copeptin is associated with type 2 diabetes in men but not in women in the population-based KORA F4 study*. Acta Diabetol 2015. 52(1): 103-112.
66. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J., De Zeeuw D., Hostetter T.H., Lameire N., Eknoyan G. *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int 2005. 67(6): 2089-2100.
67. NKF. *National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis 2002. 39(2 Suppl 1): S1-266.
68. Cockcroft D.W., Gault M.H. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976. 16(1): 31-41.
69. Delanaye P., Pottel H., Botev R., Inker L.A., Levey A.S. *Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation?* Nephrol Dial Transplant 2013. 28(6): 1396-1403; discussion 1403.

70. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med 1999. 130(6): 461-470.
71. Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S., Kusek J.W., Van Lente F. *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate.* Ann Intern Med 2006. 145(4): 247-254.
72. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A., Manzi J., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Levey A.S. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States.* Jama 2007. 298(17): 2038-2047.
73. Smith M.C., Moran P., Ward M.K., Davison J.M. *Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula.* Bjog 2008. 115(1): 109-112.
74. Levey A.S., Coresh J. *Chronic kidney disease.* Lancet 2012. 379(9811): 165-180.
75. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med 2009. 150(9): 604-612.
76. Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H., Eckfeldt J.H., Feldman H.I., Greene T., Kusek J.W., Manzi J., Van Lente F., Zhang Y.L., Coresh J., Levey A.S. *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C.* N Engl J Med 2012. 367(1): 20-29.
77. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?* Clin Chem 2002. 48(5): 699-707.
78. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R.J., Kottgen A., Levey A.S., Levin A. *Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden.* Lancet 2013. 382(9887): 158-169.
79. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey.* American Journal of Kidney Diseases 2003. 41(1): 1-12.
80. Bruck K., Stel V.S., Gambaro G., Hallan S., Volzke H., Arnlov J., Kastarinen M., Guessous I., Vinhas J., Stengel B., Brenner H., Chudek J., Romundstad S., Tomson C., Gonzalez A.O., Bello A.K., Ferrieres J., Palmieri L., Browne G., Capuano V., Van Biesen W., Zoccali C., Gansevoort R., Navis G., Rothenbacher D., Ferraro P.M., Nitsch D.,

- Wanner C., Jager K.J. *CKD Prevalence Varies across the European General Population*. J Am Soc Nephrol 2016. 27(7): 2135-2147.
81. Delanaye P., Cavalier E., Cristol J.-P., Delanghe J.R. *Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate*. Journal of nephrology 2014. 27(5): 467-475.
 82. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J., Fleming J., Greenberg N., Greene T., Hostetter T., Levey A.S., Panteghini M., Welch M. *Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program*. Clinical chemistry 2006. 52(1): 5-18.
 83. Bachmann L.M., Nilsson G., Bruns D.E., McQueen M.J., Lieske J.C., Zakowski J.J., Miller W.G. *State of the art for measurement of urine albumin: comparison of routine measurement procedures to isotope dilution tandem mass spectrometry*. Clin Chem 2014. 60(3): 471-480.
 84. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., Saran R., Wang A.Y., Yang C.W. *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet 2013. 382(9888): 260-272.
 85. Zhang Q.L., Rothenbacher D. *Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review*. BMC Public Health 2008. 8: 117.
 86. James M.T., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. *Early recognition and prevention of chronic kidney disease*. Lancet 2010. 375(9722): 1296-1309.
 87. Locatelli F., Pozzoni P. *Chronic kidney disease in the elderly: is it really a premise for overwhelming renal failure?* Kidney Int 2006. 69(12): 2118-2120.
 88. NKF. *National Kidney Foundation. Global Facts: About Kidney Disease*. 2015 [cited 2016 30 March]; Available from: <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease..>
 89. Engelgau M.M.E.-S., Sameh Kudesia, Preeti Rajan, Vikram Rosenhouse, Sandra Okamoto, Kyoko, *Regional aging and disease burden. Capitalizing on the Demographic Transition: tackling noncommunicable diseases in South Asia*. Capitalizing on the Demographic Transition. 10.1596/978-0-8213-8724-52011..
 90. Levey A.S., Atkins R., Coresh J., Cohen E.P., Collins A.J., Eckardt K.U., Nahas M.E., Jaber B.L., Jadoul M., Levin A., Powe N.R., Rossert J., Wheeler D.C., Lameire N., Eknoyan G. *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Kidney Int 2007. 72(3): 247-259.

91. Lopez-Novoa J.M., Martinez-Salgado C., Rodriguez-Pena A.B., Lopez-Hernandez F.J. *Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives*. Pharmacol Ther 2010. 128(1): 61-81.
92. Haynes R.J., Winearls C.G. *Chronic kidney disease*. Surgery 2010. 28(11): 525-529.
93. KDIGO. *Work Group: Chapter 2 - Definition, identification, and prediction of CKD progression*. Kidney Int Suppl (2011) 2013. 3(1): 63-72.
94. Meguid El Nahas A., Bello A.K. *Chronic kidney disease: the global challenge*. Lancet 2005. 365(9456): 331-340.
95. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., El Nahas M., Astor B.C., Matsushita K., Gansevoort R.T., Kasiske B.L., Eckardt K.U. *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report*. Kidney Int 2011. 80(1): 17-28.
96. KDIGO. *Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression*. Kidney International Supplements 2013. 3(1): 63-72.
97. Al-Aly Z., Zeringue A., Fu J., Rauchman M.I., McDonald J.R., El-Achkar T.M., Balasubramanian S., Nurutdinova D., Xian H., Stroupe K., Abbott K.C., Eisen S. *Rate of kidney function decline associates with mortality*. J Am Soc Nephrol 2010. 21(11): 1961-1969.
98. Rifkin D.E., Shlipak M.G., Katz R., Fried L.F., Siscovick D., Chonchol M., Newman A.B., Sarnak M.J. *Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults*. Arch Intern Med 2008. 168(20): 2212-2218.
99. Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B., Siscovick D., Fried L., Newman A., Rifkin D., Sarnak M.J. *Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly*. J Am Soc Nephrol 2009. 20(12): 2625-2630.
100. Matsushita K., Selvin E., Bash L.D., Franceschini N., Astor B.C., Coresh J. *Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality*. J Am Soc Nephrol 2009. 20(12): 2617-2624.
101. Cheng T.Y., Wen S.F., Astor B.C., Tao X.G., Samet J.M., Wen C.P. *Mortality risks for all causes and cardiovascular diseases and reduced GFR in a middle-aged working population in Taiwan*. Am J Kidney Dis 2008. 52(6): 1051-1060.
102. Halbesma N., Kuiken D.S., Brantsma A.H., Bakker S.J., Wetzels J.F., De Zeeuw D., De Jong P.E., Gansevoort R.T. *Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening*. J Am Soc Nephrol 2006. 17(9): 2582-2590.

103. Imai E., Horio M., Yamagata K., Iseki K., Hara S., Ura N., Kiyohara Y., Makino H., Hishida A., Matsuo S. *Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study*. Hypertens Res 2008. 31(3): 433-441.
104. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., Bilous R.W., Cull C.A., Holman R.R. *Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)*. Kidney Int 2003. 63(1): 225-232.
105. Caramori M.L., Fioretto P., Mauer M. *Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol 2006. 17(2): 339-352.
106. Hoefield R.A., Kalra P.A., Baker P.G., Sousa I., Diggle P.J., Gibson M.J., O'Donoghue D.J., Middleton R.J., New J.P. *The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes*. Nephrol Dial Transplant 2011. 26(3): 887-892.
107. Rosolowsky E.T., Skupien J., Smiles A.M., Niewczas M., Roshan B., Stanton R., Eckfeldt J.H., Warram J.H., Krolewski A.S. *Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection*. J Am Soc Nephrol 2011. 22(3): 545-553.
108. Turin T.C., Coresh J., Tonelli M., Stevens P.E., de Jong P.E., Farmer C.K., Matsushita K., Hemmelgarn B.R. *One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk*. Am J Nephrol 2012. 36(1): 41-49.
109. Turin T.C., Coresh J., Tonelli M., Stevens P.E., de Jong P.E., Farmer C.K., Matsushita K., Hemmelgarn B.R. *Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant 2012. 27(10): 3835-3843.
110. Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G., Stark P.C., MacLeod B., Griffith J.L., Salem D.N., Levey A.S., Sarnak M.J. *Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies*. J Am Soc Nephrol 2004. 15(5): 1307-1315.
111. Tonelli M. *Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review*. J Am Soc Nephrol. 2006. 17(Jul (7)): 2034-2047.
112. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med 2004. 351(13): 1296-1305.
113. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., Gansevoort R.T. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet 2010. 375(9731): 2073-2081.

114. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F., van Gilst W.H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J., Gans R.O., Janssen W.M., Grobbee D.E., de Jong P.E. *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population*. Circulation 2002. 106(14): 1777-1782.
115. Cirillo M., Lanti M.P., Menotti A., Laurenzi M., Mancini M., Zanchetti A., De Santo N.G. *Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate*. Archives of internal medicine 2008. 168(6): 617-624.
116. Brantsma A.H., Bakker S.J., de Zeeuw D., de Jong P.E., Gansevoort R.T., Group P.S. *Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events*. Journal of the American Society of Nephrology 2008. 19(9): 1785-1791.
117. Consortium C.K.D.P. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. The Lancet 2010. 375(9731): 2073-2081.
118. James M.T., Laupland K.B., Tonelli M., Manns B.J., Culleton B.F., Hemmelgarn B.R. *Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis*. Archives of internal medicine 2008. 168(21): 2333-2339.
119. Hailpern S.M., Melamed M.L., Cohen H.W., Hostetter T.H. *Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. Journal of the American Society of Nephrology 2007. 18(7): 2205-2213.
120. Hsu C., Ordonez J., Chertow G., Fan D., McCulloch C., Go A. *The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease*. Kidney international 2008. 74(1): 101-107.
121. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M., Maschio G., de Jong P.E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Toto R., Levey A.S. *Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis*. Annals of internal medicine 2003. 139(4): 244-252.
122. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo Jr J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright Jr J.T. *The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report*. Jama 2003. 289(19): 2560-2571.
123. James P.A., Oparil S., Carter B.L., Cushman W.C., Dennison-Himmelfarb C., Handler J., Lackland D.T., LeFevre M.L., MacKenzie T.D., Ogedegbe O., Smith S.C., Jr., Svetkey L.P., Taler S.J., Townsend R.R., Wright J.T., Jr., Narva A.S., Ortiz E. *2014 evidence-based*

guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama 2014. 311(5): 507-520.

124. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M., Giatras I., Toto R., Remuzzi G., Maschio G., Brenner B.M., Kamper A., Zucchelli P., Becker G., Himmelmann A., Bannister K., Landais P., Shahinfar S., de Jong P.E., de Zeeuw D., Lau J., Levey A.S. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data.* Ann Intern Med 2001. 135(2): 73-87.
125. Remuzzi G., Ruggenenti P., Perico N. *Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition.* Ann Intern Med 2002. 136(8): 604-615.
126. Vassalotti J.A., Centor R., Turner B.J., Greer R.C., Choi M., Sequist T.D. *Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician.* Am J Med 2016. 129(2): 153-162.e157.
127. Group U.K.P.D.S. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.* Bmj 1998. 317(7160): 703-713.
128. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2003. 348(5): 383-393.
129. Foundation N.K. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update.* Am J Kidney Dis 2012. 60(5): 850-886.
130. Group T.D.C.a.C.D.R. *Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group.* Kidney Int 1995. 47(6): 1703-1720.
131. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J., Bosch J., Yusuf S. *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial.* Ann Intern Med 2001. 134(8): 629-636.
132. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J., Chae D.W., Chevaile A., Cobbe S.M., Gronhagen-Riska C., De Lima J.J., Lins R., Mayer G., McMahon A.W., Parving H.H., Remuzzi G., Samuelsson O., Sonkodi S., Sci D., Suleymanlar G., Tsakiris D., Tesar V., Todorov V., Wiecek A., Wuthrich R.P., Gottlow M., Johnsson E., Zannad F. *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis.* N Engl J Med 2009. 360(14): 1395-1407.

133. Wanner C., Krane V., Marz W., Olschewski M., Mann J.F., Ruf G., Ritz E. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med 2005. 353(3): 238-248.
134. Evans M., Forel C.M., Bellocco R., Fitzmaurice G., Fryzek J.P., McLaughlin J.K., Nyren O., Elinder C.G. *Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant 2009. 24(6): 1908-1918.
135. Roussel R. *Histoire naturelle de la néphropathie diabétique*. Médecine des maladies métaboliques 2011. 5: S8-S13.
136. Roussel R., Velho G., Bankir L. *Vasopressin and diabetic nephropathy*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017. 10.1097/mnh.0000000000000335.
137. Brown W.V. *Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection*. Am J Cardiol 2008. 102(12a): 101-131.
138. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. *The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy*. Diabetes 1983. 32 Suppl 2: 64-78.
139. Min T., Stephens M., Kumar P., Chudleigh R. *Renal complications of diabetes*. British medical bulletin 2012. 104(1).
140. Levin A., Tonelli M., Bonventre J., Coresh J., Donner J.A., Fogo A.B., Fox C.S., Gansevoort R.T., Heerspink H.J.L., Jardine M., Kasiske B., Kottgen A., Kretzler M., Levey A.S., Luyckx V.A., Mehta R., Moe O., Obrador G., Pannu N., Parikh C.R., Perkovic V., Pollock C., Stenvinkel P., Tuttle K.R., Wheeler D.C., Eckardt K.U. *Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy*. Lancet 2017. 10.1016/s0140-6736(17)30788-2.
141. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H., Moist L., Bouby N., Bankir L. *Hydration and Chronic Kidney Disease Progression: A Critical Review of the Evidence*. Am J Nephrol 2016. 43(4): 281-292.
142. Torres V.E., Devuyst O., Chapman A.B., Gansevoort R.T., Perrone R.D., Ouyang J., Blais J.D., Czerwiec F.S., Sergeyeva O., Investigators R.T. *Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. Am J Nephrol 2017. 45(3): 257-266.
143. Sugiura T., Yamauchi A., Kitamura H., Matsuoka Y., Horio M., Imai E., Hori M. *High water intake ameliorates tubulointerstitial injury in rats with subtotal nephrectomy: possible role of TGF-beta*. Kidney Int 1999. 55(5): 1800-1810.

144. Bouby N., Bachmann S., Bichet D., Bankir L. *Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat.* Am J Physiol 1990. 258(4 Pt 2): F973-979.
145. Bouby N., Hassler C., Bankir L. *Contribution of vasopressin to progression of chronic renal failure: study in Brattleboro rats.* Life Sci 1999. 65(10): 991-1004.
146. Bregman R., Boim M.A., Santos O.F., Ramos O.L., Schor N. *Effects of systemic hypertension, antidiuretic hormone, and prostaglandins on remnant nephrons.* Hypertension 1990. 15(2 Suppl): I72-75.
147. Bardoux P., Bichet D.G., Martin H., Gallois Y., Marre M., Arthus M.F., Lonergan M., Ruel N., Bouby N., Bankir L. *Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system.* Nephrol Dial Transplant 2003. 18(3): 497-506.
148. Okada H., Suzuki H., Kanno Y., Saruta T. *Evidence for the involvement of vasopressin in the pathophysiology of adriamycin-induced nephropathy in rats.* Nephron 1996. 72(4): 667-672.
149. Okada T., Sakaguchi T., Hatamura I., Saji F., Negi S., Otani H., Muragaki Y., Kawachi H., Shigematsu T. *Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, ameliorates podocyte injury in puromycin aminonucleoside nephrotic rats.* Clin Exp Nephrol 2009. 13(5): 438-446.
150. Perico N., Zoja C., Corna D., Rottoli D., Gaspari F., Haskell L., Remuzzi G. *VI/V2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction.* Kidney Int 2009. 76(9): 960-967.
151. Hebert L.A., Greene T., Levey A., Falkenhain M.E., Klahr S. *High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease.* Am J Kidney Dis 2003. 41(5): 962-971.
152. Strippoli G.F., Craig J.C., Rochtchina E., Flood V.M., Wang J.J., Mitchell P. *Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease.* Nephrology (Carlton) 2011. 16(3): 326-334.
153. Palmer S.C., Wong G., Iff S., Yang J., Jayaswal V., Craig J.C., Rochtchina E., Mitchell P., Wang J.J., Strippoli G.F. *Fluid intake and all-cause mortality, cardiovascular mortality and kidney function: a population-based longitudinal cohort study.* Nephrol Dial Transplant 2014. 29(7): 1377-1384.

154. Sontrop J.M., Dixon S.N., Garg A.X., Buendia-Jimenez I., Dohein O., Huang S.H., Clark W.F. *Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data*. Am J Nephrol 2013. 37(5): 434-442.
155. Clark W.F., Sontrop J.M., Macnab J.J., Suri R.S., Moist L., Salvadori M., Garg A.X. *Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study*. Clin J Am Soc Nephrol 2011. 6(11): 2634-2641.
156. Plischke M., Kohl M., Bankir L., Shayganfar S., Handisurya A., Heinze G., Haas M. *Urine osmolarity and risk of dialysis initiation in a chronic kidney disease cohort--a possible titration target?* PLoS One 2014. 9(3): e93226.
157. Kuwabara M., Hisatome I., Roncal-Jimenez C.A., Niwa K., Andres-Hernando A., Jensen T., Bjornstad P., Milagres T., Cicerchi C., Song Z., Garcia G., Sanchez-Lozada L.G., Ohno M., Lanaspa M.A., Johnson R.J. *Increased Serum Sodium and Serum Osmolarity Are Independent Risk Factors for Developing Chronic Kidney Disease; 5 Year Cohort Study*. PLoS One 2017. 12(1): e0169137.
158. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.-H., Gallo K., Moist L., House A.A., Weir M.A., Garg A.X. *The chronic kidney disease Water Intake Trial (WIT): results from the pilot randomised controlled trial*. BMJ open 2013. 3(12): e003666.
159. Sontrop J.M., Huang S.H., Garg A.X., Moist L., House A.A., Gallo K., Clark W.F. *Effect of increased water intake on plasma copeptin in patients with chronic kidney disease: results from a pilot randomised controlled trial*. BMJ Open 2015. 5(11): e008634.
160. Meijer E., Bakker S.J., Halbesma N., de Jong P.E., Struck J., Gansevoort R.T. *Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort*. Kidney Int 2010. 77(1): 29-36.
161. Enhorning S., Bankir L., Bouby N., Struck J., Hedblad B., Persson M., Morgenthaler N.G., Nilsson P.M., Melander O. *Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmo Diet and Cancer Study cardiovascular cohort*. Int J Obes (Lond) 2013. 37(4): 598-603.
162. KDIGO. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int. Suppl 2013. 3: 150.
163. Roussel R., Matallah N., Bouby N., El Boustany R., Potier L., Fumeron F., Mohammedi K., Balkau B., Marre M., Bankir L., Velho G. *Plasma Copeptin and Decline in Renal Function in a Cohort from the Community: The Prospective D.E.S.I.R. Study*. Am J Nephrol 2015. 42(2): 107-114.

164. Tasevska I., Enhorning S., Christensson A., Persson M., Nilsson P.M., Melander O. *Increased Levels of Copeptin, a Surrogate Marker of Arginine Vasopressin, Are Associated with an Increased Risk of Chronic Kidney Disease in a General Population.* Am J Nephrol 2016. 44(1): 22-28.
165. Torres V.E., Grantham J.J., Chapman A.B., Mrug M., Bae K.T., King B.F., Jr., Wetzel L.H., Martin D., Lockhart M.E., Bennett W.M., Moxey-Mims M., Abebe K.Z., Lin Y., Bost J.E. *Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease.* Clin J Am Soc Nephrol 2011. 6(3): 640-647.
166. Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O., Gansevoort R.T., Grantham J.J., Higashihara E., Perrone R.D., Krasa H.B., Ouyang J., Czerwiec F.S. *Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease.* N Engl J Med 2012. 367(25): 2407-2418.
167. Torres V.E., Higashihara E., Devuyst O., Chapman A.B., Gansevoort R.T., Grantham J.J., Perrone R.D., Ouyang J., Blais J.D., Czerwiec F.S. *Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial.* Clin J Am Soc Nephrol 2016. 11(5): 803-811.
168. Gansevoort R.T., Meijer E., Chapman A.B., Czerwiec F.S., Devuyst O., Grantham J.J., Higashihara E., Krasa H.B., Ouyang J., Perrone R.D., Torres V.E. *Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial.* Nephrol Dial Transplant 2016. 31(11): 1887-1894.
169. Zerbe R.L., Vinicor F., Robertson G.L. *Regulation of plasma vasopressin in insulin-dependent diabetes mellitus.* Am J Physiol 1985. 249(3 Pt 1): E317-325.
170. Ahloulay M., Schmitt F., Dechaux M., Bankir L. *Vasopressin and urinary concentrating activity in diabetes mellitus.* Diabetes Metab 1999. 25(3): 213-222.
171. Bardoux P., Martin H., Ahloulay M., Schmitt F., Bouby N., Trinh-Trang-Tan M.M., Bankir L. *Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats.* Proc Natl Acad Sci U S A 1999. 96(18): 10397-10402.
172. Bardoux P., Bruneval P., Heudes D., Bouby N., Bankir L. *Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats.* Nephrol Dial Transplant 2003. 18(9): 1755-1763.
173. Riphagen I.J., Boertien W.E., Alkhalaf A., Kleefstra N., Gansevoort R.T., Groenier K.H., van Hateren K.J., Struck J., Navis G., Bilo H.J., Bakker S.J. *Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-31).* Diabetes Care 2013. 36(10): 3201-3207.

174. Pikkemaat M., Melander O., Bengtsson Bostrom K. *Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg Diabetes Register.* J Diabetes Complications 2015. 29(8): 1062-1065.
175. Bjornstad P., Maahs D.M., Jensen T., Lanaspá M.A., Johnson R.J., Rewers M., Snell-Bergeon J.K. *Elevated copeptin is associated with atherosclerosis and diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes.* J Diabetes Complications 2016. 30(6): 1093-1096.
176. Bjornstad P., Johnson R.J., Snell-Bergeon J.K., Pyle L., Davis A., Foster N., Cherney D.Z., Maahs D.M. *Albuminuria is associated with greater copeptin concentrations in men with type 1 diabetes: A brief report from the T1D exchange Biobank.* J Diabetes Complications 2017. 31(2): 387-389.
177. Bouby N., Ahloulay M., Nsegbe E., Dechaux M., Schmitt F., Bankir L. *Vasopressin increases glomerular filtration rate in conscious rats through its antidiuretic action.* J Am Soc Nephrol 1996. 7(6): 842-851.
178. Epstein F.H., Kleeman C.R., Hendrikx A. *The influence of bodily hydration on the renal concentrating process.* J Clin Invest 1957. 36(5): 629-634.
179. Bankir L., Bouby N., Ritz E. *Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease?* Nat Rev Nephrol 2013. 9(4): 223-239.
180. Afsar B. *Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension.* Clin Hypertens 2017. 23: 13.
181. Bolignano D., Zoccali C. *Vasopressin beyond water: implications for renal diseases.* Curr Opin Nephrol Hypertens 2010. 19(5): 499-504.
182. Wang C.J., Grantham J.J., Wetmore J.B. *The medicinal use of water in renal disease.* Kidney Int 2013. 84(1): 45-53.
183. Ganz M.B., Pekar S.K., Perfetto M.C., Sterzel R.B. *Arginine vasopressin promotes growth of rat glomerular mesangial cells in culture.* Am J Physiol 1988. 255(5 Pt 2): F898-906.
184. Higashiyama M., Ishikawa S., Saito T., Nakamura T., Kusaka I., Nagasaka S., Honda K., Saito T. *Arginine vasopressin inhibits apoptosis of rat glomerular mesangial cells via V1a receptors.* Life Sci 2001. 68(13): 1485-1493.
185. Seliger S.L., Davis C., Stehman-Breen C. *Gender and the progression of renal disease.* Current opinion in nephrology and hypertension 2001. 10(2): 219-225.
186. Neugarten J., Acharya A., Silbiger S.R. *Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis.* J Am Soc Nephrol 2000. 11(2): 319-329.

187. Levin A., Djurdjev O., Beaulieu M., Er L. *Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort.* American Journal of Kidney Diseases 2008. 52(4): 661-671.
188. Eriksen B.O., Ingebretsen O.C. *The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age.* Kidney Int 2006. 69(2): 375-382.
189. Jafar T.H., Schmid C.H., Stark P.C., Toto R., Remuzzi G., Ruggenenti P., Marcantoni C., Becker G., Shahinfar S., De Jong P.E. *The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis.* Nephrology Dialysis Transplantation 2003. 18(10): 2047-2053.
190. Maric C. *Sex, diabetes and the kidney.* Am J Physiol Renal Physiol 2009. 296(4): F680-688.
191. Goldberg I., Krause I. *The Role of Gender in Chronic Kidney Disease.* EMJ 2016. 1(2): 58-64.
192. Iseki K. *Gender differences in chronic kidney disease.* Kidney Int 2008. 74(4): 415-417.
193. Komura H., Nomura I., Kitamura K., Kuwasako K., Kato J. *Gender difference in relationship between body mass index and development of chronic kidney disease.* BMC Res Notes 2013. 6: 463.
194. Cohen E., Fraser A., Goldberg E., Milo G., Garty M., Krause I. *Association between the body mass index and chronic kidney disease in men and women. A population-based study from Israel.* Nephrol Dial Transplant 2013. 28 Suppl 4: iv130-135.
195. Shankar A., Leng C., Chia K.S., Koh D., Tai E.S., Saw S.M., Lim S.C., Wong T.Y. *Association between body mass index and chronic kidney disease in men and women: population-based study of Malay adults in Singapore.* Nephrol Dial Transplant 2008. 23(6): 1910-1918.
196. Iseki K., Ikemiya Y., Kinjo K., Inoue T., Iseki C., Takishita S. *Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort.* Kidney Int 2004. 65(5): 1870-1876.
197. Halbesma N., Brantsma A.H., Bakker S.J., Jansen D.F., Stolk R.P., De Zeeuw D., De Jong P.E., Gansevoort R.T., Group P.S. *Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population.* Kidney international 2008. 74(4): 505-512.
198. El Boustany R., Taveau C., Chollet C., Velho G., Bankir L., Alhenc-Gelas F., Roussel R., Bouby N. *Antagonism of vasopressin V2 receptor improves albuminuria at the early stage of diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes.* J Diabetes Complications 2017. 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.005.

199. Konrat C., Mennen L.I., Caces E., Lepinay P., Rakotozafy F., Forhan A., Balkau B. *Alcohol intake and fasting insulin in French men and women. The D.E.S.I.R. Study.* Diabetes Metab 2002. 28(2): 116-123.
200. SNDS. *Swedish National Data Service - Malmö Diet Cancer.* [cited 2016 31 March]; Available from: <https://snd.gu.se/en/catalogue/study/ext0012..>
201. Rosvall M., Janzon L., Berglund G., Engstrom G., Hedblad B. *Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness.* J Intern Med 2005. 257(5): 430-437.
202. Lambers Heerspink H.J., Brantsma A.H., de Zeeuw D., Bakker S.J., de Jong P.E., Gansevoort R.T. *Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality.* Am J Epidemiol 2008. 168(8): 897-905.
203. Bhandari S.S., Loke I., Davies J.E., Squire I.B., Struck J., Ng L.L. *Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals.* Clin Sci (Lond) 2009. 116(3): 257-263.
204. Meijer E., Bakker S.J., de Jong P.E., Homan van der Heide J.J., van Son W.J., Struck J., Lems S.P., Gansevoort R.T. *Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients.* Transplantation 2009. 88(4): 561-567.
205. Clark W.F., Huang S.H., Garg A.X., Gallo K., House A.A., Moist L., Weir M.A., Sontrop J.M. *The Chronic Kidney Disease Water Intake Trial: Protocol of a Randomized Controlled Trial.* Can J Kidney Health Dis 2017. 4: 2054358117725106.

ANNEXES

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte DESIR à l'inclusion

N (% hommes)	5110 (49,5)
Age, ans	47 ± 10
IMC, kg/m ²	24,7 ± 3,8
Pression artérielle systolique, mmHg	131 ± 16
Pression artérielle diastolique, mmHg	80 ± 10
Traitement antihypertenseur, % (n)	9,1 (467)
Traitement diurétique, % (n)	1,76 (90)
DFGe, ml/min/1,73 m ² ^	87 ± 14
Albumine/Créatinine, mg/g*	7,1 (6.9)
Fumeur, % (n)	26,6 (1353)
Glycémie à jeun, mmol/L	5,36 ± 0,84
HbA1c, %	5,5 ± 0,5
Cholestérol total, mmol/L	5,74 ± 1,02
LDL cholestérol, mmol/L	3,58 ± 0,92
HDL cholestérol, mmol/L	1,63 ± 0,43
Triglycérides, mmol/L	1,18 ± 1,05
Copeptine plasmatique, pmol/L*	
Hommes	5,23 (4,33)
Femmes	3,23 (2,25)

Moyenne ± DS sauf le rapport albumine/créatinine et la copeptine exprimés en médiane (IQR). ^DFGe calculé avec la formule CKD-EPI

Tableau 5. Caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte MDCS-CC à l'inclusion

N (% hommes)	3186 (39,8)
Age, ans	56 ± 6
IMC, kg/m ²	25,5 ± 3,7
Pression artérielle systolique, mmHg	139 ± 18
Pression artérielle diastolique, mmHg	86 ± 9
Traitement antihypertenseur, % (n)	14,9 (476)
Traitement diurétique, %	7,12 (156)
DFGe, ml/min/1,73 m ² ^	76 ± 14
Albumine/Créatinine, mg/g	-
Fumeur, % (n)	22,0 (701)
Glycémie à jeun, mmol/L	5,02 ± 0,99
HbA1c, %	4,8 ± 0,6
Cholestérol total, mmol/L	6,13 ± 1,07
LDL cholestérol, mmol/L	4,13 ± 0,97
HDL cholestérol, mmol/L	1,41 ± 0,37
Triglycérides, mmol/L	1,30 ± 0,72
Copeptine plasmatique, pmol/L	
Hommes	6,87 (5,75)
Femmes	4,12 (3,59)

Moyenne ± DS sauf le rapport albumine/créatinine et la copeptine exprimés en médiane (IQR). ^DFGe calculé par la formule CKD-EPI

Tableau 6. Caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte PREVEND à l'inclusion

N (% hommes)	8592 (49,9)
Age, ans	50 ± 13
IMC, kg/m ²	26,1 ± 4,2
Pression artérielle systolique, mmHg	129 ± 20
Pression artérielle diastolique, mmHg	74 ± 10
Traitement antihypertenseur, % (n)	16,6 (1176)
Traitement diurétique, %	4,74 (346)
DFGe, ml/min/1,73 m ² ^	96 ± 16
Albumine/Créatinine, mg/g	7,1 (8,4)
Fumeur, % (n)	34.2 (2927)
Glycémie à jeun, mmol/L	4,89 ± 1,19
HbA1c, %	-
Cholestérol total, mmol/L	5,65 ± 1,12
LDL cholestérol, mmol/L	3,69 ± 1,05
HDL cholestérol, mmol/L	1,32 ± 0,40
Triglycérides, mmol/L	1,42 ± 1,00
Copeptine plasmatique, pmol/L	
Hommes	6,19 (5,9)
Femmes	3,58 (3,13)

Moyenne ± DS sauf le rapport albumine/créatinine et la copeptine exprimés en médiane (IQR). ^DFGe calculé par la formule CKD-EPI

Tableau 7. Caractéristiques des sujets de la cohorte DESIR par tertile de copeptine plasmatique à l'entrée de l'étude

	Hommes				Femmes			
	T1	T2	T3	P	T1	T2	T3	P
N	440	429	413		436	429	414	
Copeptine plasmatique, médiane (intervalle), pmol/L	2,97 [0,73-4,09]	5,21*† [4,09-6,93]	9,06*† [6,93-47,2]	<0,0001	1,99 [0,73-2,60]	3,23* [2,60-3,97]	5,37*† [3,98-43,1]	<0,0001
Age, ans	47 ± 9	46 ± 10	47 ± 10	0,22	47 ± 9	46 ± 10	47 ± 10	0,29
IMC, kg/m ²	25,5 ± 3,1	25,4 ± 3,3	25,3 ± 3,4	0,56	23,7 ± 3,6	23,9 ± 3,9	24,0 ± 4,2	0,43
PAS, mmHg	134 ± 15	133 ± 14	135 ± 16	0,56	128 ± 16	127 ± 15	127 ± 16	0,50
PAD, mmHg	82 ± 9	82 ± 9	82 ± 10	0,46	78 ± 9	77 ± 9	77 ± 9	0,58
Traitement antihypertenseur, %	6,8	86	9,0	0,46	7,1	6,1	8,5	0,40
Traitement diurétique, %	0,9	0,7	1,9	0,20	1,6	1,4	2,7	0,35
DFGe, ml/min/1,73 m ²	90 ± 13	90 ± 13	88 ± 14	0,08	85 ± 14	86 ± 14	85 ± 15	0,24
Albumine/Créatinine, mg/g	6,7 (6,5)	5,5 (4,3)*	5,7 (5,2)	0,008	8,5 (8,4)	8,0 (7,3)	7,4 (6,0)	0,07
Fumeur, %	40,7	36,8	37,1	0,43	18,6	15,0	17,4	0,36
Glycémie à jeun, mmol/L	5,49 ± 0,56	5,48 ± 0,81	5,62 ± 1,31	0,19	5,14 ± 0,51	5,15 ± 0,65	5,21 ± 0,90	0,40
HbA1c, %	-	-	-		-	-	-	
Cholestérol total, mmol/L	5,90 ± 1,06	5,80 ± 0,91	5,89 ± 1,20	0,28	5,62 ± 1,00	5,58 ± 1,02	5,58 ± 0,97	0,79
LDL cholestérol, mmol/L	3,83 ± 0,93	3,76 ± 0,84	3,72 ± 0,94	0,21	3,42 ± 0,90	3,41 ± 0,95	3,37 ± 0,89	0,74
HDL cholestérol, mmol/L	1,46 ± 0,37	1,47 ± 0,36	1,50 ± 0,41	0,42	1,77 ± 0,41	1,73 ± 0,40	1,78 ± 0,39	0,17
Triglycérides, mmol/L	1,35 ± 0,94	1,27 ± 0,79	1,58 ± 2,63^	0,04	0,97 ± 0,54	0,97 ± 0,53	0,94 ± 0,49	0,72

Résultats exprimés en moyenne ± DS sauf le rapport albumine/créatinine et la copeptine exprimés en médiane (IQR ou intervalle). Les comparaisons des paramètres quantitatifs entre les tertiles de copeptine ont été réalisées par ANOVA. Les paramètres dont la distribution ne suit pas la loi normale ont été transformés en log. Le test de Tukey-Kramer HSD a été réalisé après l'ANOVA pour une comparaison 2 à 2 des tertiles. *significativement différent (p<0,05) de T1 ; †significativement différent (p<0,05) de T2. PAS= Pression Artérielle Systolique, PAD= Pression Artérielle Diastolique, DFGe= Débit de Filtration Glomérulaire estimé.

Tableau 8. Caractéristiques des sujets de la cohorte MDCS-CC par tertile de copeptine plasmatique à l'entrée de l'étude

	Hommes				Femmes			
	T1	T2	T3	P	T1	T2	T3	P
N	418	418	419		627	621	626	
Copeptine plasmatique, médiane (intervalle), pmol/L	3,75 [0,45-5,18]	6,92* [5,20-8,89]	11,7*† [8,94-67,6]	<0,0001	2,32 [0,46-3,21]	4,21* [3,22-5,43]	7,5*† [5,44-74,9]	<0,0001
Age, ans	56 ± 6	56 ± 6	57 ± 6*†	0,0006	56 ± 5	56 ± 6	57 ± 6*	0,0007
IMC, kg/m ²	25,5 ± 3,2	26,3 ± 3,4*	26,3 ± 3,3*	0,0005	24,8 ± 3,8	25,1 ± 3,6	25,5 ± 4,2*	0,006
PAS, mmHg	138 ± 17	142 ± 17*	143 ± 19*	0,0008	137 ± 18	137 ± 18	140 ± 19*	0,02
PAD, mmHg	87 ± 9	88 ± 10	89 ± 9*	0,02	85 ± 8	85 ± 9	85 ± 9	0,67
Traitement antihypertenseur, %	11,5	16,0	18,9	0,02	14,5	15,0	15,0	0,96
Traitement diurétique, %	4,5	3,8	8,4	0,02	7,5	8,4	8,3	0,85
DFGe, ml/min/1,73 m ²	82 ± 13	81 ± 13	78 ± 13*†	<0,0001	75 ± 13	74 ± 13	73 ± 13*	0,03
Albumine/Créatinine, mg/g	-	-	-		-	-	-	
Fumeur, %	23,4	22,3	21,7	0,83	18,7	21,6	24,6	0,04
Glycémie à jeun, mmol/L	5,08 ± 0,95	5,23 ± 1,15	5,28 ± 1,19*	0,006	4,83 ± 0,72	4,87 ± 0,71	4,99 ± 1,18*	0,004
HbA1c, %	-	-	-		-	-	-	
Cholestérol total, mmol/L	6,08 ± 0,97	5,98 ± 0,93	6,01 ± 0,99	0,31	6,17 ± 1,12	6,16 ± 1,10	6,27 ± 1,19	0,19
LDL cholestérol, mmol/L	4,22 ± 0,87	4,10 ± 0,87	4,10 ± 0,89	0,09	4,11 ± 1,03	4,10 ± 0,99	4,19 ± 1,07	0,24
HDL cholestérol, mmol/L	1,24 ± 0,28	1,21 ± 0,30	1,22 ± 0,32	0,23	1,55 ± 0,35	1,51 ± 0,37	1,52 ± 0,37	0,07
Triglycérides, mmol/L	1,39 ± 0,74	1,49 ± 0,83	1,55 ± 0,90*	0,02	1,12 ± 0,56	1,22 ± 0,66*	1,22 ± 0,62*	0,0008

Résultats exprimés en moyenne ± DS sauf le rapport albumine/créatinine et la copeptine exprimés en médiane (IQR ou intervalle). Les comparaisons des paramètres quantitatifs entre les tertiles de copeptine ont été réalisées par ANOVA. Les paramètres dont la distribution ne suit pas la loi normale ont été transformés en log. Le test de Tukey-Kramer HSD a été réalisé après l'ANOVA pour une comparaison 2 à 2 des tertiles. *significativement différent (p<0,05) de T1 ; †significativement différent (p<0,05) de T2. PAS= Pression Artérielle Systolique, PAD= Pression Artérielle Diastolique, DFGe= Débit de Filtration Glomérulaire estimé.

Tableau 9. Caractéristiques des sujets de la cohorte PREVENT par tertile de copeptine plasmatique à l'entrée de l'étude

	Hommes				Femmes			
	T1	T2	T3	P	T1	T2	T3	P
N	946	948	927		1030	1069	1030	
Copeptine plasmatique, médiane [intervalle], pmol/L	3,38 [0,61-4,74]	6,17* [4,75-8,15]	11,1*† [8,16-98,9]	<0.0001	2,04 [0,43-2,73]	3,57* [2,74-4,71]	6,65*† [4,72-64,9]	<0,0001
Age, ans	49 ± 12	49 ± 13	51 ± 12*†	0.0001	48 ± 12	48 ± 12	50 ± 11*†	0,0002
IMC, kg/m ²	25,8 ± 3,3	26,1 ± 3,4	26,5 ± 3,8*	0.0001	25,5 ± 4,1	25,8 ± 4,6	26,1 ± 5,1*	0,03
PAS, mmHg	130 ± 16	132 ± 17*	135 ± 18*†	<0.0001	122 ± 19	123 ± 20	124 ± 21	0,11
PAD, mmHg	75 ± 9	76 ± 10*	78 ± 10*†	<0.0001	71 ± 8	70 ± 9	71 ± 9	0,08
Traitement antihypertenseur, %	15,5	16,3	19,4	0.13	13,4	11,3	14,7	0,10
Traitement diurétique, %	2,4	3,3	4,2	0.13	5,0	3,4	6,1	0,02
DFGe, ml/min/1,73 m ²	99 ± 14	96 ± 16*	94 ± 17*†	<0.0001	99 ± 14	97 ± 15*†	95 ± 16*†	<0,0001
Albumine/Créatinine, mg/g	5,6 (6,0)	6,0 (7,6)*	7,1 (10,8)*†	<0.0001	6,8 (5,5)	7,0 (6,0)	8,1 (7,9)*†	<0,0001
Fumeur, %	32,3	33,3	31,8	0.79	25,2	31,1	39,5	<0,0001
Glycémie à jeun, mmol/L	4,85 ± 0,87	4,88 ± 0,84	5,18 ± 1,68*†	<0.0001	4,69 ± 1,02	4,67 ± 0,92	4,72 ± 1,14	0,64
HbA1c, %	-	-	-		-	-	-	
Cholestérol total, mmol/L	5,55 ± 1,04	5,63 ± 1,10	5,70 ± 1,11*	0.01	5,56 ± 1,16	5,55 ± 1,13	5,68 ± 1,16†	0,02
LDL cholestérol, mmol/L	3,71 ± 0,93	3,79 ± 1,00	3,81 ± 0,97	0.07	3,51 ± 1,09	3,51 ± 1,08	3,60 ± 1,11	0,09
HDL cholestérol, mmol/L	1,17 ± 0,31	1,16 ± 0,29	1,16 ± 0,34	0.80	1,51 ± 0,40	1,49 ± 0,39	1,50 ± 0,42	0,63
Triglycérides, mmol/L	1,52 ± 0,99	1,53 ± 1,05	1,69 ± 1,44*†	0.009	1,21 ± 0,75	1,20 ± 0,65	1,27 ± 0,76	0,07

Résultats exprimés en moyenne ± DS sauf le rapport albumine/créatinine et la copeptine exprimés en médiane (IQR ou intervalle). Les comparaisons des paramètres quantitatifs entre les tertiles de copeptine ont été réalisées par ANOVA. Les paramètres dont la distribution ne suit pas la loi normale ont été transformés en log. Le test de Tukey-Kramer HSD a été réalisé après l'ANOVA pour une comparaison 2 à 2 des tertiles. *significativement différent (p<0,05) de T1 ; †significativement différent (p<0,05) de T2. PAS= Pression Artérielle Systolique, PAD= Pression Artérielle Diastolique, DFGe= Débit de Filtration Glomérulaire estimé.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AQP	Aquaporine (canaux à eau)
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
DESIR	Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome
DFGe	Débit de Filtration Glomérulaire estimé
ENaC	Epithelial sodium Channel
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MRC	Maladie Rénale Chronique
MDCS-CC	Malmö Diet and Cancer Study – Cardiovascular Cohort
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
PREVEND	The Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease study
UT-A1	Transporteur de l'urée

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Sites de synthèse et de sécrétion de la vasopressine.....	9
Figure 2. La régulation du processus de concentration des urines par la vasopressine via ses trois actions sur le canal collecteur	15
Figure 3. Modèles de progression de la maladie rénale chronique.....	24
Figure 4. Effet bénéfique d'une thérapie par IEC (ou ARBs) sur la protéinurie et la progression de la néphropathie.	29
Figure 5. Mécanismes potentiels des effets délétères de l'action prolongée de la vasopressine sur la fonction rénale.....	42
Figure 6. Incidence cumulée d'insuffisance rénale terminale par 100,000 sujets en fonction de l'âge chez les hommes et les femmes	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Stades de la maladie rénale chronique	18
Tableau 2. Risque de progression de la maladie rénale en fonction du DFGe et de l'albuminurie.....	25
Tableau 3. Critère « Certain drop in eGFR » de progression de la maladie rénale chronique selon le groupe KDIGO	27
Tableau 4. Caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte DESIR à l'inclusion.....	111
Tableau 5. Caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte MDCS-CC à l'inclusion	112
Tableau 6. Caractéristiques cliniques des sujets de la cohorte PREVEND à l'inclusion	113
Tableau 7. Caractéristiques des sujets de la cohorte DESIR par tertile de copeptine plasmatique à l'entrée de l'étude	114
Tableau 8. Caractéristiques des sujets de la cohorte MDCS-CC par tertile de copeptine plasmatique à l'entrée de l'étude	115
Tableau 9. Caractéristiques des sujets de la cohorte PREVEND par tertile de copeptine plasmatique à l'entrée de l'étude	116

La maladie rénale chronique (MRC) est reconnue à l'heure actuelle comme un problème majeur de santé publique. Malgré le progrès accompli en thérapeutique, la prévalence de la MRC reste élevée. Des facteurs impliqués dans le développement et la progression de l'atteinte rénale n'auraient pas été explorés. Depuis quelques années, un plus grand intérêt est accordé à l'axe vasopressine-hydratation en recherche clinique. Plusieurs études épidémiologiques ont identifié une association positive entre des concentrations plasmatiques élevées de copeptine (marqueur de la sécrétion de vasopressine) et le déclin de la fonction rénale chez des populations à risque élevé de MRC. Dans la population générale, les données sur l'association de la copeptine avec le risque de MRC sont limitées. Les études expérimentales existantes, quant à elles, sont en faveur d'une causalité dans l'association de la vasopressine au déclin de la fonction rénale dans des conditions diabétiques et non diabétiques. Tous les aspects de la relation vasopressine-fonction rénale n'ont pas été explorés : la contribution de la vasopressine aux complications rénales du diabète de type 2 et l'association entre la copeptine et le déclin de la fonction rénale dans la population générale en tenant compte de la différence liée au sexe de l'axe vasopressinergique. Ces deux aspects ont été abordés dans ce projet avec une approche expérimentale et épidémiologique. L'antagonisme du récepteur V2 de la vasopressine ralentit la progression de la néphropathie diabétique dans un modèle murin de diabète type 2. L'analyse des données de trois vastes cohortes européennes de la population générale a montré que des concentrations élevées de copeptine sont associées au risque de MRC. Aucune interaction sexe-copeptine n'a été trouvée dans les associations de la copeptine avec le déclin de fonction rénale. Ces données constituent de nouveaux arguments en faveur d'une diminution des concentrations de vasopressine et/ou de son action sur le rein, par un antagonisme pharmacologique ou par une augmentation des apports en eau.

Mots clés : Vasopressine, copeptine, hydratation, maladie rénale chronique, diabète

Vasopressin, hydration and kidney function

With an ever-increasing number of people affected, chronic kidney disease (CKD) is now recognized as a major public health problem. Despite the therapeutic progress accomplished, the prevalence of the renal disorders is still high. Some modifiable factors driving the increase in incidence of CKD might have been overlooked. In the last few years, more attention has been paid to the vasopressin-hydration axis in clinical research. Several epidemiological studies have pointed to a positive association between plasma copeptin (surrogate of vasopressin secretion) concentration and renal function decline in populations at high risk of CKD. In the general population, however, data are still limited. Demonstration in animal models is also available, supporting causality in the association of elevated vasopressin with kidney function decline in both diabetic and non-diabetic conditions. Yet, all aspects of this relationship have not been explored, namely the contribution of vasopressin to the renal complications of type 2 diabetes and the association of copeptin with various kidney function outcomes in the general population while taking into account the sex-related differences of vasopressin levels. This project addressed both issues with an experimental and epidemiological approach. Antagonism of vasopressin V2 receptor improves kidney function at the early stage of diabetic nephropathy, in a murine model of type 2 diabetes. Analyses conducted on the data of three large European community-based cohorts, showed that high concentrations of copeptin are associated with a higher risk of onset of CKD in the general population with no indication of difference between men and women. This work, together with previous data, provides additional strong arguments for decreasing vasopressin levels or action on the kidney whether by pharmacological blockade or by an increase in water intake.