

## 5

## L'atteinte rénale chez le diabétique

MICHEL MARRE

Le diabète est réputé être la seule cause croissante d'insuffisance rénale chronique. Les statistiques des États-Unis et du nord de l'Europe suggèrent que 25 à 40 % des sujets en insuffisance rénale chronique terminale traitée sont diabétiques (American Diabetes Association 1996). Or, les pourcentages rapportés pour la France, en particulier la France métropolitaine (Cordonnier 1993) sont considérablement plus faibles puisque seulement 14 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale, en 1992, sont liés à une néphropathie diabétique (Jacobs 1995). Cependant, on peut se demander si l'incidence des cas d'insuffisance rénale chronique terminale chez les diabétiques, qui ne cesse d'augmenter depuis 1980, progressera jusqu'à rejoindre les chiffres les plus spectaculaires observés dans le nord de l'Europe. La confrontation des données des enquêtes UREMIDIAB 1 et 2 corrobore cette hypothèse (voir Annexe 1).

Le terme néphropathie diabétique désigne une maladie glomérulaire secondaire à la microangiopathie diabétique; elle s'observe typiquement chez les diabétiques insulino-dépendants. Ceux-ci sont environ 150 000 personnes en France. Mais en réalité plus de la moitié des diabétiques en insuffisance rénale sont des diabétiques non insulino-dépendants, de type II (insulino-traités ou pas). Chez ces sujets, l'atteinte du rein n'est exclusivement secondaire au diabète que dans une minorité de cas. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une néphropathie constituée sous l'effet conjugué des différents facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, obésité, dyslipidémie).

Enfin, c'est la pathologie cardiovasculaire (coronarienne en premier) qui menace d'abord le pronostic vital des diabétiques, et tout particulièrement celui des diabétiques non insulino-dépendants. Chez ces derniers, les marqueurs précoces d'atteinte rénale (microalbuminurie) ont d'abord une signification pronostique cardiovasculaire bien plus que rénale. Dans ces conditions, toute stratégie de dépistage et de traitement précoce de la patho-

logie rénale chez les diabétiques, et surtout les diabétiques de type II, doit intégrer cette dimension des risques cardiovasculaires (Marre 1996).

## Physiopathologie

La néphropathie diabétique, au sens strict du terme, est causée par une élévation de la pression hydrostatique intra-capillaire glomérulaire secondaire à une vasodilatation capillaire généralisée, provoquée par le diabète mal contrôlé, faisant face aux résistances glomérulaires constitutives. En clinique, les seuls marqueurs détectables de cette anomalie causale sont une élévation de la filtration glomérulaire, une élévation du débit plasmatique rénal et une augmentation de la fraction de filtration. Cette anomalie de l'hémodynamique glomérulaire va conduire à une glomérulosclérose et à une hypertension artérielle secondaire (Marre 1996). Il est à noter que tous les diabétiques insulino-dépendants ne sont pas à risque d'atteinte rénale, alors que tous sont à risque d'atteinte rétinienne (voir chapitre 7). Il y a un pic d'incidence de la néphropathie diabétique situé entre 15 et 25 ans après le début du diabète insulino-dépendant, et une diminution de cette incidence au-delà de cette durée du diabète, alors que l'incidence de la rétinopathie est constante (Krolewski 1987). Ceci suggère que des éléments de nature non diabétique modulent le risque de néphropathie induit par l'hyperglycémie. Une voie de recherche importante est donc d'identifier les éléments constitutifs des résistances rénales totales qui font face à la vasodilatation capillaire induite par l'hyperglycémie. C'est une recherche qui implique les physiopathologistes et les généticiens de l'atteinte glomérulaire. Elle peut déboucher sur des stratégies nouvelles de dépistage et de traitement.

En ce qui concerne le diabète de type II, les mécanismes précédemment mentionnés peuvent fonctionner et induire une glomérulosclérose. Un moyen clinique commode d'attribuer une atteinte glomérulaire au diabète, chez un diabétique de type II, est d'examiner s'il existe ou non une rétinopathie (voir chapitre 7). Cependant, selon certaines études anatomopathologiques, l'atteinte glomérulaire n'est en rapport avec une glomérulopathie diabétique que dans un tiers des cas, en rapport avec une glomérulopathie non spécifique dans un autre tiers, et le résultat d'une atteinte mixte avec une prédominance d'artériosclérose dans le dernier tiers des cas (Gambara 1993).

Autrement dit, les anomalies hémodynamiques glomérulaires liées à l'hyperglycémie, constatées dans le diabète de type I, ne sont sans doute qu'une composante minoritaire dans le déterminisme de l'atteinte rénale chez les diabétiques de type II. Mais il existe des arguments expérimentaux pour suggérer que l'obésité, l'hypercholestérolémie ou d'autres dys-

lipidémies, les anomalies de l'hémostase et l'hypertension artérielle essentielle en soi, peuvent induire de façon indépendante une hypertension intraglomérulaire et conduire à une glomérulosclérose (Marre 1994). Or, ces différents facteurs de risque cardiovasculaire composent ce qui est souvent appelé le syndrome d'insulino-résistance (Reaven 1988). Le diabète non insulino-dépendant (et l'intolérance au glucose qui le précède) constitue un élément de ce syndrome. Certains épidémiologistes suggèrent la microalbuminurie comme élément supplémentaire dans la description de ce syndrome. En effet, une microalbuminurie peut précéder l'apparition d'un diabète non insulino-dépendant chez les sujets ayant une intolérance au glucose (Mykkanen 1994). La contribution effective de chacun des facteurs de risque cardiovasculaire dans la constitution d'une microalbuminurie d'un diabète de type II reste donc à établir. Les relations exactes de causalité entre ces différents éléments impliqués représentent un sujet de recherche en physiopathologie et en génétique qui, ici encore, pourrait déboucher sur des applications cliniques utiles pour le malade.

## Données épidémiologiques

Les sources épidémiologiques sont essentiellement américaines et européennes. Certaines données françaises spécifiques sont disponibles (Cordonnier 1993 et données de l'enquête UREMIDIAB 2 en Annexe 1).

Pour un diabétique insulino-dépendant américain, le risque relatif d'insuffisance rénale terminale est de 33 % et le risque attribuable est de 19 %. Pour un diabétique de type II, le risque relatif est de 7 %, et le risque attribuable de 21 % (American Diabetes Association 1996). Il y a environ dix fois plus de diabétiques de type II que de type I en France comme aux États-Unis.

Les résultats des études de prévalence des différents stades de l'atteinte rénale chez les diabétiques, aussi bien de type I que de type II, menées en France depuis plus d'une dizaine d'années (Marre 1995) sont comparables aux résultats d'études semblables menées dans des pays où le nombre de diabétiques en insuffisance rénale terminale est élevé, tel le Danemark. Y a-t-il réellement une discordance, en France, entre une source de malades identiques et une incidence d'insuffisance rénale terminale pour les diabétiques plus faible? Les données comparatives des enquêtes UREMIDIAB 1 et 2 et des statistiques américaines rapportées dans l'annexe 1, suggèrent que la proportion de diabétiques parmi des sujets en insuffisance rénale terminale croît selon une pente semblable en France et aux États-Unis. La seule interrogation qui persiste concerne la valeur du plateau qui sera atteint dans les deux pays : sera-t-elle moindre en France (20-30 % ?) qu'aux États-Unis (30-50 % ?) ? On ne peut pas répondre avec certitude à ce jour. Plusieurs éléments sont à prendre en compte.

Il semble bien que les conditions d'environnement qui prévalent en France, en particulier la consommation régulière de vin rouge, divisent par 2 à 3 le risque cardiovasculaire absolu. Ce *French paradox* (Renaud 1992), acceptable en pathologie cardiovasculaire peut également jouer en pathologie rénale mais, même s'il réduisait par 3 l'incidence attendue, il ne suffirait pas à expliquer les données manquantes.

Cependant, il est intéressant de noter que la prévalence de l'anomalie rénale qu'est la microalbuminurie (et aussi la protéinurie clinique) est identique dans la population générale française à ce qu'elle est dans d'autres populations, danoise et anglo-saxonnes en particulier (Marre 1994 ; Tichet 1994); les déterminants de la microalbuminurie sont rapportés comme étant également semblables : pression artérielle, obésité, hypertriglycéridémie, tabagisme, consommation excessive d'alcool et de cholestérol, etc.

Une autre explication pourrait être une épidémiologie insuffisante, mais il est peu probable que l'on ne sache pas compter de façon suffisamment précise les diabétiques en épuration extrarénale en France. L'explication la plus vraisemblable est malheureusement que les sujets en question meurent prématurément entre le moment où l'atteinte rénale (en particulier protéinurie) est observable et celui où ils devraient arriver entre les mains des néphrologues. Si l'on veut éviter ce gâchis médical (et ses tragédies personnelles), il faut favoriser une information et une collaboration beaucoup plus en amont entre médecins généralistes, diabétologues, néphrologues et cardiologues.

L'intérêt pronostique identique d'une microalbuminurie dans le diabète de type II et dans la population générale mérite d'être souligné, puisqu'il s'agit du pronostic cardiovasculaire (Marre 1994). L'existence d'une microalbuminurie précède celle d'une protéinurie (Mykkanen 1994). Or, il est connu depuis fort longtemps que cette anomalie de la fonction rénale qu'est une protéinurie indique avant tout un risque de surmortalité cardiovasculaire. Dans l'étude de Framingham, cette valeur pronostique a bien été établie, indépendamment de l'effet des facteurs de risque cardiovasculaire (Kannel 1984). En matière de santé publique, la recommandation faite par les sociétés savantes nationales et internationales (recommandations ALFEDIAM (Bauduceau 1996)) ; de l'ADA (American Diabetes Association 1993, de l'OMS (*Guidelines for the management of mild hypertension* 1993)) de rechercher systématiquement l'existence d'une microalbuminurie (et pas seulement d'une protéinurie) dans le bilan d'un diabétique de type II ou d'un hypertendu (même non diabétique) est basée sur des observations prospectives indiquant le risque prédictif de ces marqueurs. Intrinsèquement, la valeur de ce marqueur de risque intermédiaire qu'est la microalbuminurie, chez ces sujets, est identique à celle de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Cependant, comme pour l'hypertrophie ventriculaire gauche, il n'y a pas de stratégie thérapeutique validée, basée sur

l'identification d'une microalbuminurie chez les diabétiques de type II et dans la population générale (ce n'est d'ailleurs pas plus le cas en ce qui concerne la protéinurie). Pour ces groupes de sujets, transformer la microalbuminurie (et la protéinurie) de marqueur de risque en facteur de risque demande, de façon urgente, des essais thérapeutiques basés sur l'identification de ces marqueurs.

## Histoire naturelle

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique a été décrite par Mogensen en cinq stades (Mogensen 1994).

- 
- Stade 1 : hyper-débit sanguin et hyperfiltration glomérulaire, en rapport avec un diabète non contrôlé
  - Stade 2 : diabète contrôlé et absence d'anomalies rénales
  - Stade 3 : néphropathie diabétique débutante avec une micro-élévation de l'excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie) et élévation proportionnelle et progressive de la pression artérielle
  - Stade 4 : protéinurie et début de la dégradation de la filtration glomérulaire
  - Stade 5 : néphropathie avancée avec insuffisance rénale installée
- 

Notons que la vitesse de dégradation de la filtration glomérulaire dans la néphropathie diabétique est la plus rapide de toutes celles observées en pathologie rénale. Le sujet ayant une néphropathie établie a une microangiopathie maligne généralisée avec occlusion de la circulation capillaire conduisant à la survenue de nécroses au niveau des membres inférieurs, du myocarde et du cerveau. Il est en général aveugle. Il va donc mourir *prématurément* bien avant qu'il n'atteigne le stade de l'urémie terminale.

Pour les diabétiques non insulino-dépendants, l'évolution peut être semblable : des anomalies de débit sanguin rénal et de filtration glomérulaire ont été décrits au moment du diagnostic du diabète non insulino-dépendant et sont réductibles avec la normalisation de la glycémie. Il n'est malheureusement pas rare qu'un diabétique de type II, âgé, insuffisant rénal, ait aussi une rétinopathie diabétique sévère. Néanmoins, le tableau est souvent aspécifique et intriqué avec une hypertension qui a pu préexister au diabète dans la moitié des cas, et avec une obésité et une dyslipidémie.

## Traitement

Les stratégies thérapeutiques recommandées dans la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale chez les diabétiques ont été établies chez les

diabétiques insulino-dépendants. Chez les diabétiques de type II, non insulino-dépendants (insulino-traités secondairement ou non), le niveau de preuve démontrant l'efficacité de telle ou telle stratégie de dépistage ou de traitement est actuellement **nul**. En premier lieu, il n'est toujours pas démontré que la réduction de l'hyperglycémie réduit le risque conféré par le diabète chez les diabétiques de type II. Les recommandations des sociétés savantes sont basées sur ce qui a été démontré, soit dans la population générale, soit dans le diabète de type I.

En conséquence, les éléments qui vont être exposés ont été démontrés et ne s'appliquent avec un certain degré de confiance qu'aux diabétiques de type I.

Il y a deux stratégies d'intervention sur la néphropathie diabétique : interventions sur la glycémie ou interventions non glycémiques, et parmi celles-ci, seule l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) a démontré un certain niveau d'efficacité.

### Prévention primaire

Par les études expérimentales, de suivi de cohortes (Pirart 1977), et des essais thérapeutiques randomisés, il est démontré qu'une insulinothérapie intensifiée, à la recherche d'une correction aussi stricte que possible de l'hyperglycémie, permet la prévention primaire des complications rénales du diabète (ainsi que de toutes les complications du diabète).

Dans le DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993), la réduction du risque de développer une microalbuminurie ou une protéinurie a été de 50 à 70 % sur une période de 5 à 10 ans, en réduisant la glycémie moyenne de 2,31 à 1,55 g/l et l'hémoglobine glycosylée de 9,0 à 7,1 %. La seule question encore en suspens réellement utile est de savoir quel niveau d'hyperglycémie on peut tolérer. Une étude récente suggère que le risque de développer une microalbuminurie est quasi nul si l'hémoglobine glycosylée est toujours inférieure à 8,1 % (Krolewski 1995). Cette notion de valeur-seuil explique peut-être qu'il soit plus difficile de démontrer l'efficacité d'une stratégie anti-hyperglycémique chez les diabétiques de type II qui sont en moyenne moins hyperglycémiques que les diabétiques de type I.

### Prévention secondaire

En cas de microalbuminurie (accompagnée de chiffres tensionnels dans les limites des valeurs normales – lorsqu'une microalbuminurie s'accompagne d'une hypertension artérielle, ceux-ci indiquent que le rein est victime et non cause de l'hypertension), l'intensification de l'insulinothérapie permet de stabiliser cette excrétion urinaire d'albumine et parfois de la normaliser (Feldt-Rasmussen 1991). Cependant, en cas d'échec, la mise sous

IEC permet de réduire le risque de progression vers la néphropathie diabétique établie d'au moins 70 % (Marre 1988 ; Viberti 1994 ; Laffel 1995). Est-il légitime de recommander, maintenant, l'utilisation des IEC dès le stade de microalbuminurie. En théorie, la réponse est négative. Aucun essai thérapeutique n'a utilisé comme critère de jugement principal l'évolution de la filtration glomérulaire.

En pratique, étant donné que l'on sait que le traitement de la néphropathie diabétique est complexe et que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale n'est que très difficilement réversible, cette stratégie thérapeutique est d'ores et déjà recommandée et souvent appliquée dans les milieux spécialisés.

### **Prévention tertiaire (stade de protéinurie)**

Il n'a pas été démontré qu'un excellent équilibre de la glycémie permet de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Par contre, des essais thérapeutiques randomisés contre placebo ou un traitement conventionnel notent que l'utilisation de l'énalapril ou du captopril réduit de 50 % le risque d'évolution vers la mort rénale (Bjork 1992 ; Lewis 1993).

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale chez les diabétiques est difficile étant donné les conditions de survie de ces patients; la transplantation y est envisagée d'autant plus facilement que les sujets sont jeunes. En ce qui concerne une double transplantation (rein - pancréas au lieu de rein seul), les données actuelles ne permettent pas de soutenir que les malades en tirent un avantage.

### **Marqueurs précoces**

C'est dans le diabète que les marqueurs précoces de dysfonctionnement rénal ont établi leur intérêt pronostique le plus tôt. Le plus important est la microalbuminurie : l'élévation modérée de l'excrétion urinaire d'albumine est comprise entre 30 et 300 mg/24 h ou 20 à 200 µg/min, ou 20 à 200 mg/l. Les recommandations techniques pour son dépistage abondent (Marre 1994).

Rappelons que la microalbuminurie indique une néphropathie diabétique déjà débutante dans le diabète insulino-dépendant, alors qu'elle indique un risque de mortalité global, et en particulier cardiovasculaire, trois fois plus élevé qu'en son absence chez les diabétiques de type II, où sa valeur pronostique pour l'insuffisance rénale n'est établie que de façon marginale. Les marqueurs tubulaires (bêta-2-microglobuline et NAG urinaire en particulier) ont été testés dans le diabète et n'ont pas de valeur pronostique.

La mesure de la pression artérielle par holter tensionnel, sur 24 heures, est intéressante car elle montre que c'est surtout l'absence de baisse tensionnelle nocturne qui est associée à l'atteinte glomérulaire, mais celle-ci n'est cependant pas spécifique au diabète.

L'hyperfiltration glomérulaire a, chez les diabétiques insulino-dépendants jeunes, une valeur pronostique quant à l'évolution vers la néphropathie diabétique. Pour la dépister, plusieurs techniques de mesure de la clairance de substances radiomarquées sont disponibles. La décroissance plasmatique d'un produit est facile à utiliser en routine et apporte des informations utiles sur la valeur exacte de la filtration glomérulaire.

L'hémoglobine glycosylée est évidemment un marqueur pronostique, mais non spécifique de l'atteinte rénale.

Les marqueurs génétiques, en particulier le polymorphisme d'insertion / délétion de l'enzyme de conversion sont actuellement l'objet de recherches. Il est possible que le diabète soit leur premier champ d'application clinique.

## Recherche

Les stratégies thérapeutiques sont aujourd'hui assez correctement établies dans le diabète de type I. Dans le diabète de type II, tout reste à faire, et en particulier tester l'utilité clinique de stratégies thérapeutiques dérivées de ce qui a été constaté dans le diabète de type I (normalisation de la glycémie, utilisation précoce des IEC).

La nature du lien entre hyperglycémie et hypertension capillaire glomérulaire reste à préciser. Comme ce lien a certainement une composante génétique, il n'est pas étonnant que la première étude publiée ayant trait aux relations entre polymorphisme de l'enzyme de conversion et risque rénal ait été publiée dans la néphropathie du diabétique insulino-dépendant (Marre 1994).

## Conclusion – Propositions

En ce qui concerne les diabétiques insulino-dépendants (150 000 personnes en France), les stratégies de dépistage précoce et de traitement ont, pour l'essentiel, été établies aujourd'hui. Il s'agit de veiller à leur application. En particulier, il faut savoir que l'intensification du traitement du diabète ne permettra pas l'extinction de la néphropathie diabétique : au Danemark, l'incidence de celle-ci est restée constante au cours des vingt dernières années, alors même que l'insulinothérapie intensifiée est une technique de soins de routine dans ce pays, comme elle l'est en France



depuis le même laps de temps (Rossing 1995). Malheureusement, pour des raisons techniques jusqu'à maintenant non surmontées, la normalisation de la glycémie n'est obtenue que dans une minorité de cas chez les diabétiques insulino-dépendants. Il faut donc susciter auprès des diabétologues, des médecins généralistes et des néphrologues, l'intérêt d'un dépistage précoce et d'une surveillance appropriée. Les stratégies de traitement précoce doivent être précisées, validées et diffusées. Cependant, on peut raisonnablement pronostiquer que le nombre de diabétiques insulino-dépendants arrivant au stade d'insuffisance rénale chronique terminale va augmenter chaque année pendant les dix années à venir malgré l'amélioration du traitement, en particulier du traitement précoce des sujets atteints de néphropathie diabétique. Simplement, on peut espérer qu'une prise en charge meilleure permettra de voir arriver au stade d'épuration extrarénale des sujets en meilleur état général, avec une qualité de vie acceptable. Les stratégies de traitement « héroïques » (transplantation ou non, rein et /ou pancréas) doivent faire l'objet de protocoles prospectifs, randomisés, multicentriques et, éventuellement, multinationaux. Enfin, en ce qui concerne la recherche, elle doit porter avant tout sur la physiopathologie et la thérapeutique en examinant de façon systématique la contribution des différents facteurs de risque au développement d'une glomérulopathie, en particulier les facteurs innés. L'étude de la relation entre les variants génétiques et la fonction rénale ne fait que débiter. Il est envisageable qu'elle soit particulièrement fructueuse dans le diabète insulino-dépendant. L'intérêt de l'étude de tels marqueurs génétiques pour le pronostic individuel est évident.

En ce qui concerne le diabète non insulino-dépendant, on peut pronostiquer aisément que le nombre de diabétiques de type II arrivant en insuffisance rénale terminale va augmenter de façon spectaculaire pour plusieurs raisons. Premièrement, la source des diabétiques non insulino-dépendants va augmenter, puisque celle-ci provient des comportements défavorables et du vieillissement de la population. Les comportements favorisant l'éclosion du diabète non insulino-dépendant sont la sédentarité et la suralimentation. L'incidence du diabète non insulino-dépendant augmente chez les sujets de moins de 30 ans. Il est à noter que le syndrome d'insulino-résistance a une incidence plus forte chez les sujets non-causiens. Cela est particulièrement important pour établir une politique de prévention et de dépistage précoce en France d'Outre-mer et en région parisienne, en particulier. Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne d'une incidence accrue du diabète et de tous les facteurs de risque vasculaire, et le vieillissement de la population générale ne fait que débiter. Deuxièmement, l'absence de preuve concernant les stratégies thérapeutiques utilisées chez les diabétiques non insulino-dépendants laisse craindre que l'inefficacité médicale qui prévaut favorise une augmentation de l'incidence des complications, dont les complications rénales. En effet, il n'est

pas démontré que la réduction de l'hyperglycémie chronique des diabétiques non insulino-dépendants diminue l'excès de mortalité qui caractérise ces sujets - voir les résultats de l'essai UGDP (The University Group Diabetes Program 1970) en attendant ceux, promis en 1998, de l'essai UKPDS. De même, les recommandations des sociétés savantes de diabétologie qui incitent à traiter précocement les facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension, dyslipidémie, obésité) associés au diabète non insulino-dépendant, reposent sur des études d'observation (étude MRFIT, Stamler 1993) et sur les résultats d'essais thérapeutiques (médicaments hypotenseurs et hypocholestérolémiants) dans la population générale, mais pas sur des essais thérapeutiques conçus pour la population particulière des diabétiques de type II.

La physiopathologie de l'atteinte rénale est plurifactorielle dans le diabète non insulino-dépendant et rejoint les questions posées à ce sujet à propos des néphropathies vasculaires en général. Une recherche physiopathologique orientée par les découvertes récentes sur la génétique des facteurs de risque cardiovasculaire est à promouvoir et trouvera probablement ses premières applications dans le diabète non insulino-dépendant.

L'incidence des nouveaux cas de diabète non insulino-dépendant arrivant en insuffisance rénale terminale ne va certainement pas diminuer avant longtemps. On ne peut conceptualiser de recherche thérapeutique dans ce domaine que si l'on prend en compte le risque cardiovasculaire majeur qui caractérise ces sujets. A cet égard, la valeur pronostique d'une microalbuminurie, marqueur de dysfonctionnement rénal, pour le risque cardiovasculaire, est illustratif.

Dès maintenant, des stratégies thérapeutiques nouvelles (un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II : pour qui, quand, comment?) doivent être validées par des essais thérapeutiques (Marre 1995). La vérification de l'efficacité d'une stratégie de traitement est une étape préalable indispensable à toute considération médico-économique éventuellement rentable.

Pour tous les aspects qui ont été évoqués dans ce chapitre (identification des marqueurs de risque, épidémiologie, physiopathologie, stratégies thérapeutiques et voies de recherche), il paraît impossible de dissocier risque rénal et risque cardiovasculaire. Cette réflexion est applicable à l'ensemble de la population, et pas seulement aux diabétiques.

## RÉFÉRENCES

American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular diseases in diabetes. *Diabetes Care* 1993 **16** (Suppl. 2) : 72-78.

BAUDUCEAU B, CHATELLIER G, CORDONNIER D *et al.* Hypertension artérielle et diabète. *Diabète et Métabolisme* 1996 **22** : 64-76.

BJÖRK S, MULEC H, JOHNSEN SA M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992 **304** : 339-343.

CORDONNIER D, ZMIROU D, BENHAMOU PY *et al.* Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 **36** : 1109-1112.

FELDT-RASMUSSEN B, MATHIESEN ER, JENSEN T *et al.* Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients : an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991 **34** : 164-170.

GAMBARA V, MECCA G, REMUZZI G *et al.* Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993 **3** : 1458-1466.

Guidelines for the Management of Mild Hypertension. Memorandum from a World Health Organisation/international Society of Hypertension Meeting. *Hypertension* 1993 **22** : 392-403.

JACOBS C, SELWOOD NH. Renal replacement therapy for end-stage renal failure in France : current status and evolutive trends over the last decade. *Am J Kidney Dis* 1995 **25** : 188-195.

KANNEL WB, STAMPFER MJ, CASTELLI WP *et al.* The pronostic significance of proteinuria : the Framingham study. *Am Heart J* 1984 **102** : 1347-1352.

KROLEWSKI AJ, WARRAM JH, RAND LI, KAHN CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987 **317** : 1390-1398.

KROLEWSKI AS, LAFFEL LM, KROLEWSKI M *et al.* Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 **332** : 1251-1255.

LAFFEL LBM, MC GILL JB, GANS DJ (on behalf of the North American Microalbuminuria Study Group) : The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995 **99** : 497-504.

LEWIS EJ, HUNSIKER LG, BAIN RP *et al.* (for the Collaborative Study Group). The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 **329** : 1456-1462.

MARRE M, BERNADET P, GALLOIS Y *et al.* Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complication. *Diabetes* 1994 **43** : 384-388.

MARRE M, BERRUT G. Physiopathologie de l'hypertension artérielle des diabétiques. *Médecine Thérapeutique* 1996 **2** : 87-92.

MARRE M, BOUHANICK B, BERRUT G. Microalbuminuria. *Nephrol Hypertens* 1994 **3** : 558-563.

MARRE M, CHATELLIER G, LEBLANC H *et al.* Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1988 **297** : 1092-1095.

MARRE M, GIRAULT A, VASMANT D (au nom du Comité Scientifique du groupe DIAB-HYCAR). Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 français suivis par leur médecin généraliste. *Diabète et Métabolisme* 1995 **21** : 34-40.

- MARRE M, PASSA PH. Prevalence of microalbuminuria in the diabetic clinic. In C.E. Mogensen (ed.) : *The kidney and hypertension in Diabetes mellitus*. Boston, Martinus Nijhoff Publ., 1988, pp. 51-58.
- MOGENSEN CE. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. In Mogensen C.E. (ed.) : *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 1994, pp. 1-14.
- MYKKANEN L, HAFFNER SM, KUUSISTO J *et al.* Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994 **43** : 552-557.
- PIRART J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4 400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 1977 **3** : 97-107. *Diabete Metab* 1977 **3** : 173-182. *Diabete Metab* 1977 **3** : 245-256.
- REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 **37** : 1595-1607.
- RENAUD S, DELORGERIL M. Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992 **339** : 1523-1526.
- ROSSING P, ROSSING K, JACOBSEN *et al.* Punched incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995 **44** : 739-743.
- STAMLER J, VACCARO O, NEATRON JD *et al.* For the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group : diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993 **16** : 434-444.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 **329** : 977-986.
- The University Group Diabetes Program : A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970 **19** (Suppl. 2) : 785-830.
- TICHET J, VOL S, HALLAB M, CACES E *et al.* Epidemiology of microalbuminuria in a French population. *J Diabetes Compl* 1994 **8** : 174-175.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13 : relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995 **310** : 83-90.
- VIBERTI GC, MOGENSEN CE, GROOP LC *et al.* (for the European Microalbuminuria Study Group). Effect of Captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994 **271** : 275-279.

## Glossaire

**Diabète insulino-dépendant ou diabète de type I** : diabète sucré dû à une carence absolue en insuline évoluant spontanément vers l'amaigrissement, l'émission excessive d'urines, le soif, la cétose et la mort en l'absence de traitement par insuline exogène. Autrefois qualifié de maigre et de juvénile parce que les sujets atteints sont, en majorité, jeunes et exempts

d'obésité avant l'amaigrissement dû au diabète. Il rend compte de 15 % des cas de diabète environ en France.

**Diabète non insulino-dépendant ou diabète de type II :** diabète sucré dû à une résistance à l'action et /ou à une carence relative en insuline, il est en général asymptomatique. Il peut être traité par insuline exogène si l'hyperglycémie n'est pas contrôlée par un régime alimentaire et une chimiothérapie appropriés. Autrefois qualifié de gras et de la maturité parce la majorité (environ 80 %) des sujets qui en sont atteints est obèse et que l'âge de découverte est en majorité supérieur à 40 ans. Il est souvent associé à une hypertension artérielle et /ou une hyperlipidémie. Il rend compte de plus de 80 % des cas de diabète en France.

**Étude MFRIT :** étude effectuée sur quelques dizaines de milliers d'hommes américains ayant testé une intervention sur tous les facteurs de risque cardiovasculaire. En 1993, Stamler et coll. ont rapporté l'incidence de la mortalité cardiovasculaire chez des diabétiques (principalement de type II) de la cohorte. Le risque absolu cardiovasculaire attribuable à la pression artérielle, au cholestérol, au tabagisme est 2 à 3 fois plus fort chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

**Étude UGDP (University Group Diabetes Program) :** à la fin des années 1960, aux États-Unis, un essai thérapeutique a été effectué chez des diabétiques non insulino-dépendants nouvellement diagnostiqués dans des cliniques universitaires. Cet essai comparait 5 stratégies : régime + placebo, régime + sulfamide hypoglycémiant (tolbutamide), régime + biguanide (phenformine), régime + insuline à dose fixe et régime + insuline à dose variable. L'incidence des complications du diabète et de la mortalité cardiovasculaire et globale n'a pas été différente entre les groupes régime + placebo et les groupes traités par insuline, mais les sujets sous insuline avaient pris plus de poids. Bien que le contrôle de la glycémie ait été meilleur sous insuline à dose variable que sous insuline à dose fixe, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sous insuline. L'essai a été interrompu pour les groupes sulfamide et biguanide à cause d'un excès de mortalité cardiovasculaire dans le groupe sulfamide et globale dans le groupe biguanide par rapport au groupe placebo (*Diabetes* 1970).

**Étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) :** étude actuellement en cours au Royaume Uni, dont le protocole est assez proche de celui de l'UGPD. Cette étude a débuté en 1977, avec plusieurs vagues successives de recrutement, et on ne connaît de résultats que pour des critères de jugement intermédiaires (glycémie, poids) à 6 ans. Les résultats sur les critères de jugement cliniques devraient être révélés en 1998.

**Microangiopathie diabétique :** atteinte des petits vaisseaux due au diabète. Sa sévérité est proportionnelle à la durée du diabète et à la qualité de son contrôle. Les trois principaux organes cibles de la microangiopathie diabétique sont la rétine, les nerfs et les glomérules.

## Annexe 1

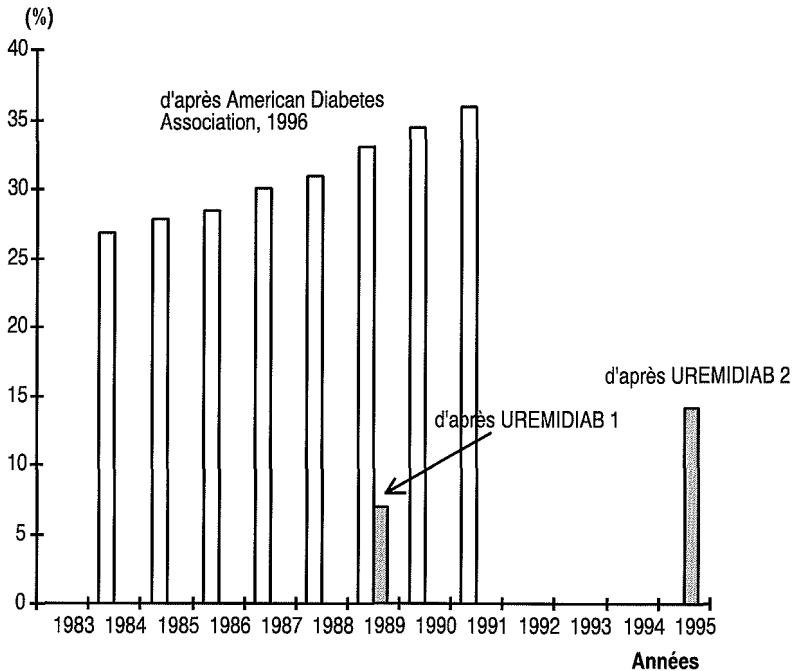
### Résultats préliminaires de l'enquête UREMIDIAB 2 (communication personnelle de Daniel Cordonnier)

A partir de 243 centres d'épuration extrarénale contactés, 15 101 patients ont été déclarés par 167 centres. Parmi ces patients, 2 113 étaient diabétiques (13,99 %). Cette prévalence était différente en France métropolitaine : 12,95 % et aux DOM-TOM : 25,69 %.

En France métropolitaine, il existe, grosso modo, un gradient nord-est (forte prévalence) vers sud-ouest (faible prévalence), avec deux exceptions notables : la Corse où la prévalence est voisine de 25 %, et la Bretagne où la prévalence est de 6 % environ.

Sur 4 428 nouveaux cas en 1995, 771 étaient diabétiques : incidence annuelle 17,41 %.

Selon l'enquête UREMIDIAB 1 menée en 1989, la prévalence des cas de sujets diabétiques parmi les sujets en épuration extrarénale était de 6,9 %.



**Figure 5-1** Comparaison des résultats notifiés aux USA et de ceux mentionnés au cours des enquêtes UREMIDIAB 1 et 2. Il apparaît que les pentes de progression ne sont pas différentes, même si elles sont décalées dans le temps. D'après American Diabetes Association, *Diabetes Vital Statistics*, 1996.