

Insuffisance rénale en l'absence d'albuminurie et de rétinopathie chez des adultes diabétiques de type 2

Holly J. Kramer, MD, MPH

Quan Dong Nguyen, MD,

Gary Curhan, MD, ScD

Chi-yuan Hsu, MD, MS

L'insuffisance rénale terminale des adultes diabétiques de type 2 est un problème médical de dimensions mondiales¹. A l'heure actuelle, 40 % environ de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale relève du diabète de type 2 qui est actuellement à l'origine de près de la moitié des nouveaux cas observés aux Etats-Unis d'Amérique². L'incidence du diabète de type 2 croît régulièrement, la survie des patients s'améliore grâce aux progrès du traitement médical³, si bien que l'on s'attend, dans la prochaine décennie, à un doublement du nombre de patients en insuffisance rénale terminale avec une explosion des coûts jusqu'à 28 milliards de dollars⁴.

L'essentiel de nos connaissances concernant la nature de la néphropathie chez les adultes diabétiques de type 2 provient des études effectuées chez les diabétiques de type 1.⁵⁻⁷ Dans cette dernière situation, l'évolution clinique classique de la néphropathie (glomérulosclérose) se fait d'abord par l'apparition d'une micro-albuminurie, suivie éventuellement d'une macroprotéinurie, avant une chute progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG).⁸ Une rétinopathie diabétique est également présente chez plus de 95 % des diabétiques de type 1 avec néphropathie.⁹

La précession de la néphropathie du diabète de type 2 par une glomérulosclérose diabétique classique reste l'objet de controverses.^{10,11} Ce sont les biopsies répétées chez des patients avec macroprotéinurie (ou d'autres indications, telles que des anomalies du sédiment urinaire ou une augmentation rapide de la créatininémie), qui ont largement contribué à ce que l'on connaît des anomalies anatomopathologiques du rein au cours du diabète de type 2. Les études autopsiques et les données cliniques chez les patients adressés pour transplantation rénale ont fourni aussi des renseignements intéressants.¹⁰ Néanmoins, par leur essence même, ces études sont sujettes à des biais significatifs de recrutement et de sélection.

Il est important, sur le plan clinique, d'estimer sans biais de recrutement la probabilité d'une glomérulosclérose diabétique, par

Contexte La néphropathie du diabète de type 2 est plus hétérogène que celle du diabète de type 1. La réduction de débit de filtration glomérulaire (DFG) dans le diabète de type 2 n'est pas toujours due à la glomérulosclérose diabétique classique qui est associée à l'albuminurie et à la rétinopathie.

Objectif Déterminer la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC), définie par un DFG inférieur à 60 ml/mn pour 1,73 m² de surface corporelle (SC), en l'absence de micro-albuminurie ou de macroprotéinurie et de rétinopathie diabétique parmi des adultes diabétiques de type 2.

Schéma, organisation et participants Analyse transversale d'une population adulte de 40 ans et plus avec un diabète de type 2, dans la "Third National Health and Nutrition Examination Survey", un échantillon pris au hasard de l'ensemble de la population civile des Etats-Unis d'Amérique, non hébergée, conduite de 1988 à 1994.

Critères d'évaluation principaux Le DFG pour 1,73 m² de SC, calculé à partir de la créatininémie, de l'urémie et de l'albuminémie à l'aide d'une équation développée pour l'étude "Modification of Diet in Renal Disease"; l'albuminurie, évaluée dans un spot urinaire par le rapport albuminurie/créatinine; et la présence d'une rétinopathie à l'examen photographique du fond d'œil.

Résultats Globalement, 13 % (nombre échantillonné = 171) des adultes diabétiques de type 2 (n = 1 197) avaient une IRC, soit une population totale estimée à 1,1 millions. Parmi ces sujets, une rétinopathie diabétique était notée dans 28 % des cas (n = 58), la fréquence de la micro-albuminurie et de la macroprotéinurie étant respectivement de 45 % (n = 64) et 19 % (n = 47). Dans 30 % (n = 51), il n'y avait ni rétinopathie, ni micro-albuminurie, ni macroprotéinurie. La population d'adultes diabétiques de type 2 avec IRC en l'absence de rétinopathie diabétique ou d'albuminurie est estimée à 0,3 million.

Conclusions Une proportion non négligeable d'IRC chez les diabétiques de type 2 aux Etats-Unis d'Amérique relève vraisemblablement d'atteintes parenchymateuses autres que la glomérulosclérose diabétique classique. Les méthodes de dépistage de la néphropathie dans cette population devraient faire appel à l'évaluation du DFG, en plus de la surveillance de l'excrétion urinaire d'albumine et du fond d'œil. Ceci permettrait une prise en charge appropriée des diabétiques de type 2 avec IRC non liée à une glomérulosclérose diabétique.

JAMA 2003; 289: 3273-3277.

www.jama.com

rapport à d'autres atteintes parenchymateuses, susceptibles d'expliquer l'insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2. Ainsi, les stratégies actuelles de dépistage et de traitement de la néphropathie dans cette population, admettent-elles, implicitement, que le processus en cause est en général une glomérulosclérose diabétique.¹² Même si cela est vrai pour de nombreux patients, l'expérience clinique nous amène à supposer qu'un bon nombre d'adultes diabétiques de type 2 avec DFG abaissé n'ont pas, en fait, de glomérulosclérose, ce que laisserait d'ailleurs penser l'absence d'albuminurie et de rétinopathie.

Nous avons utilisé, dans cette étude, les données issues d'un échantillon pris au hasard de la population nationale des Etats-Unis d'Amérique, afin de déterminer la fréquence de l'insuffisance rénale chronique (IRC), définie par un DFG inférieur à 60 ml/mn pour 1,73 m² de surface corporelle (SC), en l'absence d'albuminurie ou de rétinopathie diabétique, chez des adultes diabétiques de type 2.

MÉTHODES

Population de l'étude

L'enquête NHANES III (troisième *National Health and Nutrition Examination Survey*) a été conçue comme un échantillon pris au hasard de l'ensemble de la population des Etats-Unis d'Amérique non hébergée et âgée d'au moins 2 mois. Elle a collecté des données relatives à la santé et à la nutrition chez 33 994 hommes, femmes et enfants, entre 1988 et 1994. Certains sous-groupes, tels que les jeunes enfants, les personnes âgées, les noirs non hispaniques et les américains d'origine mexicaine y sont sur-

L'affiliation des auteurs est détaillée à la fin de cet article.

Correspondance: Holly J. Kramer, MD, MPH, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Loyola University Medical Center, Maguire Bldg, 2160 S First Ave, Maywood, IL 60153 (e-mail: hkramer@lumc.edu).

représentés. Les détails de cette enquête sont disponibles dans le manuel opérationnel de NHANES III.¹³

Définition de diabète de type 2

Dans cette population de NHANES III, 9737 adultes de 40 ans et plus ont rempli un questionnaire standardisé et ont eu un examen clinique complet. Le diabète pouvait être signalé par le sujet parce qu'il avait été diagnostiqué antérieurement par un médecin (en dehors de la grossesse) ou du fait de l'utilisation, présente ou passée, d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux. On comptait ainsi 1187 sujets qui avaient signalé un diagnostic antérieur de diabète. L'enquête de NHANES III ne cherchait pas à recueillir d'informations sur le type du diabète. Ainsi avons-nous écarté 7 adultes dont le diabète était vraisemblablement de type 1 (il avait été diagnostiqué avant 30 ans ou avait requis la prescription continue d'insuline). Restait donc un total de 1180 adultes avec diabète de type 2 diagnostiqué antérieurement.

Les sujets qui passaient l'examen clinique le matin devaient ensuite rester à jeun au moins 9 heures, alors que ceux examinés l'après-midi devaient jeûner au moins 4 heures. Parmi les 8550 adultes non considérés jusque-là comme diabétiques, 318 (4 %) ont été exclus car la glycémie à jeun n'avait pas été mesurée et 624 autres (7 %) qui n'avaient pas respecté les consignes de jeûne. Parmi les individus qui avaient jeûné correctement et dont la glycémie avait été mesurée, 356 furent classés comme diabétique de type 2 selon les critères de l'ADA (American Diabetes Association).¹⁴ Les analyses ont été répétées avec les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour définir les nouveaux cas de diabète de type 2. Un test d'hyperglycémie provoquée avec une dose orale de 75 g de glucose a été effectué chez 5776 (76 %) des adultes ayant jeûné correctement et dont la mesure de glycémie était disponible. Au total, 575 sujets avaient une glycémie à jeun inférieure à 126 mg/dl (6,9 mmol/l) avaient, à la 2^e heure (+ ou - 15 mn), une glycémie supérieure ou égale à 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Finalement, ce sont 931 adultes qui ont été classés comme diabétiques de type 2, de découverte récente, selon les critères de l'OMS.¹⁵

Définition de la rétinopathie

Au cours de l'enquête NHANES III, des photocopies du fond d'œil étaient effectuées (au niveau d'un seul œil), chez tous les adultes de 40 ans au moins examinés, quel que soit leur statut vis-à-vis du diabète. Ces clichés étaient pris à l'aide d'un rétinographe non mydriatique (Canon CR4-45NM, Canon, Kanagawa, Japon) qui incorpore une caméra vidéo à infrarouges, permettant de photographier dans une pièce obscure, sans dilatation préalable avec un collyre. Un œil, choisi au hasard, était photographié en couleur, à 45°, de façon non

stéréoscopique, le cliché étant centré entre le nerf optique et la macula. Les images étaient ensuite examinées au Madison Department of Ophthalmology de l'Université du Wisconsin.¹⁶ Le système de classification en stades progressifs de la rétinopathie diabétique était fondé sur le schéma de l'Airlie House modifié.¹⁷ On retenait l'existence d'une rétinopathie diabétique en cas de rétinopathie actuelle, prouvée (non proliférative [légère, modérée, sévère] ou proliférative), ou lorsque le sujet avait été traité antérieurement pour une rétinopathie diabétique proliférative. Un cliché interprétable d'un œil a été obtenu chez 939 (80 %) des adultes dont le diabète de type 2 était déjà connu, 288 (81 %) de ceux dont le diabète était le diagnostic récent, en utilisant les critères de l'ADA et 804 (86 %) si l'on prenait en compte les critères de l'OMS. Les adultes dont l'examen du fond d'œil ne permet pas de classer la rétinopathie ont été exclus.

Quantification de la protéinurie

Les taux urinaires d'albumine étaient mesurés par immunofluorescence en phase solide, la créatininurie par la réaction de Jaffe.¹⁶ Les rapports albuminurie (µg/ml) sur créatininurie (mg/ml) ont été calculés pour chaque adulte dans un spot urinaire, en excluant ceux dont les prélèvements urinaires faisaient défaut (27 diabétiques déjà connus, 3 cas de diagnostic récent selon les critères de l'ADA et 8 selon ceux de l'OMS). La micro-albuminurie sur les spécimens urinaires prélevés au hasard était définie en fonction du sexe, avec une limite supérieure de la normale à 17 µg/mg pour l'homme et 25 µg/mg pour la femme.^{18,19} La macro-protéinurie correspondait à un rapport supérieur à 250 µg/mg chez l'homme et 355 µg/mg chez la femme. La protéinurie était définie par l'existence d'une micro-albuminurie ou d'une macro-protéinurie.^{18,19}

Estimation du débit de filtration glomérulaire

Le DFG pour 1,73 m² de SC était calculé à partir de la créatininémie, du taux de l'urée et de l'albumine sériques à l'aide d'une équation développée dans l'étude MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*),²⁰ comme suit :

$$\text{DFG} = 170 \times [\text{créatininémie}]^{-0,999} \times [\text{âge}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ si sexe féminin}] \times [1,180 \text{ si sujet noir non hispanique}] \times [\text{taux sérique d'urée}]^{-0,170} \times [\text{albuminémie}]^{-0,318}$$

Nous avons soustrait 0,23 mg/dl du taux de créatininémie mesuré afin d'ajuster les résultats aux différences de calibration pour la créatininémie entre les études NHANES III et MDRD.²¹ L'IRC était définie comme un DFG inférieur à 60 ml/mn pour 1,73 m² de SC. Ceci correspond aux nouvelles recommandations du programme "National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative" pour la définition des néphropathies chroniques de degrés 3 à 5.²²

Prise en compte des co-variables

L'âge retenu était celui de l'époque du questionnaire, la race ou l'origine ethnique, rapportée par le sujet lui-même, pouvait être blanche non latino-américaine, noire non latino-américaine ou américaine d'origine mexicaine. Les autres situations étaient regroupées dans une quatrième catégorie. La pression artérielle retenue était la moyenne de six mesures. La mesure de masse corporelle était calculée à partir du poids et de la taille obtenus lors de l'examen clinique. Enfin, nous avons donc recherché la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 8 du logiciel piloté par SAS SUDAAN (Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC), permettant d'incorporer les facteurs de pondération et, après ajustement aux groupes et strates du protocole complexe d'échantillonnage, d'estimer les taux de prévalence reflétant l'ensemble de la population des Etats-Unis d'Amérique. Les données de NHANES III sont pondérées afin de tenir compte de la probabilité de sélection et de les ajuster aux non-réponses ; ainsi, le pourcentage réel d'adultes dans un groupe échantillon particulier n'est pas forcément identique à la prévalence projetée dans la population après utilisation des facteurs de pondération. Nous avons comparé les variables qualitatives avec le test chi-2 de Wald et les moyennes des valeurs continues à l'aide d'un test t pour échantillons non appariés. Les analyses ont été effectuées en prenant en compte ou non les patients sous IEC, dans la mesure où ce type de traitement influe sur les manifestations cliniques et l'évolution de la glomérulosclérose diabétique.

RÉSULTATS

Le tableau 1 regroupe les caractéristiques des adultes avec diabète de type 2 (qu'il ait été connu antérieurement ou diagnostiqué récemment selon les critères de l'ADA), avec l'examen du fond d'œil en stades et les résultats de l'excrétion urinaire d'albumine (n = 1197) ; elles sont comparées à celles des adultes non diabétiques de 40 ans au moins (nombre échantillonné = 7462). Les adultes diabétiques de type 2 avaient une pression artérielle systolique plus haute et une proportion plus fréquente d'excrétion urinaire d'albumine accrue par comparaison à la population non diabétique de 40 ans et plus. Les sujets (exclus des analyses ultérieures) dont l'examen du fond d'œil ne permettait pas un classement en stades, étaient significativement plus âgés (68 ans vs 61 ans ; p = 0,002), avec un DFG plus bas (74 ml/mn/1,73 m² de SC vs 88 ml/mn/1,73 m² de SC ; p < 0,001) que les diabétiques de type 2 avec fond d'œil utilisable. Il s'agissait là cependant des deux seules différences entre ces

deux groupes. Lorsque le diabète 2 était déjà connu, l'ancienneté de la découverte était de 9,1 ans; il avait été traité respectivement dans 25 % et 51 % des cas par l'insuline et les hypoglycémisants oraux. Les IEC avaient été utilisés chez 13 % des diabétiques de type 2 et 5 % des non diabétiques.

Le tableau 2 fait apparaître les pourcentages et les estimations de population adulte diabétique de type 2 (diabète déjà connu ou de diagnostic récent selon les critères de l'ADA), âgée de 40 ans et plus, avec IRC. Une insuffisance rénale chronique est présente chez 13 % (n échantillonné = 171) des diabétiques de type 2 (estimation de population, 1,1 million), une prévalence significativement supérieure aux 7 % (n = 636) observés chez les non diabétiques de 40 ans et plus ($p < 0,001$). Après exclusion des diabétiques adultes sous IEC, la prévalence de l'IRC n'était pas modifiée notablement (12 % [n = 132]). Si l'on comparait les adultes diabétiques de type 2 avec IRC à ceux sans IRC, on constatait une incidence plus élevée de macroprotéinurie (19 % vs 5 %), de microalbuminurie (45 % vs 32 %) et de rétinopathie diabétique (28 % vs 15 %).

Parmi tous les adultes diabétiques de type 2 (diabète déjà connu ou de diagnostic récent selon les critères de l'ADA), avec macroprotéinurie (estimation de population, 0,5 million), 31 % (n = 56) avaient une rétinopathie diabétique (estimation de population, 0,2 million). Parmi ceux avec microalbuminurie (estimation de population, 3,0 millions), 21 % (n = 107; estimation de population, 0,6 million) avaient une rétinopathie diabétique. Treize pour cent (n = 84; estimation de population, 0,6 million) des sujets avec rétinopathie diabétique n'avaient ni microalbuminurie, ni macroprotéinurie. Après exclusion des utilisateurs d'IEC, une rétinopathie diabétique était notée chez 31 % (n = 42) des adultes avec macroprotéinurie, 21 % (n = 83) de ceux avec microalbuminurie, et 12 % (n = 70) des adultes qui n'avaient ni l'une ni l'autre.

Parmi les adultes diabétiques de type 2 avec IRC (nombre échantillonné = 171), une rétinopathie diabétique était présente dans 28 % des cas (n = 158), la fréquence de la microalbuminurie et de la macroprotéinurie étant respectivement de 45 % (n = 64) et 19 % (n = 47) (tableau 3). Dans ce groupe (diabète de type 2 avec IRC) 30 % des sujets (n = 51) n'avaient ni rétinopathie, ni protéinurie (microalbuminurie ou macroprotéinurie). La population correspondante (diabète de type 2, IRC, absence de rétinopathie et de protéinurie) peut être estimée à 0,3 million. Si l'on exclut les diabétiques adultes sous IEC, 33 % (n = 43) avec IRC n'avaient ni rétinopathie, ni protéinurie.

En faisant appel aux critères de l'OMS pour définir les cas de diabète de type 2 de découverte récente, 43 % de ces adultes avec DFG inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² de SC n'avaient ni rétinopathie, ni protéinurie.

Tableau 1. Caractéristiques de la population américaine (USA) des diabétiques de type 2, comparées à celles de la population non diabétique (adultes de 40 ans au moins)*

Caractéristiques	Population des diabétiques de type 2† (n échantillonné = 1 197)	Population non diabétique (n échantillonné = 7 462)
Age, années	61 (0,6)	57 (0,4)
Pression artérielle systolique, mm Hg	137 (0,9)	129 (0,4)
Pression artérielle diastolique, mm Hg	76 (0,6)	76 (0,2)
Indice de masse corporelle‡	30 (0,3)	27 (0,1)
DFG, ml/mn, pour 1,73 m ² de SC §	88 (1,3)	90 (0,6)
Sexe masculin, %	48	46
Race, %		
Blanche, non latino-américaine	74	81
Noire, non non latino-américaine	14	9
Américaine d'origine mexicaine	6	3
Autre	7	7
Présence d'une protéinurie		
Micro-albuminurie	35	12
Macro-protéinurie	6	1

* Les valeurs sont exprimées en moyenne (DS) sauf indication contraire. Les calculs de pourcentages sont effectués à partir de données pondérées.

† Le diabète de type 2 de diagnostic récent était défini selon les critères de l'*American Diabetes Association*¹³; ces sujets avaient tous un examen du fond d'œil analysable en stades croissants et un résultat d'excrétion urinaire d'albumine.

‡ Calculé en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres).

§ Débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé selon la formule de la *Diet in Renal Study* modifiée.¹⁹

COMMENTAIRES

Au sein d'un échantillon d'adultes diabétiques de type 2, représentatif sur le plan national aux États-Unis d'Amérique, nous avons constaté que 30 % des individus avec un DFG inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² de SC n'avaient ni rétinopathie diabétique ni protéinurie (microalbuminurie ou macroprotéinurie). Que le diabète de type 2 de découverte récente soit défini selon les critères de l'ADA ou ceux de l'OMS, les résultats sont semblables. À l'heure actuelle, près de la moitié des cas d'insuffisance rénale terminale chez les individus qui commencent un traitement de remplacement rénal aux États-Unis d'Amérique sont attribués au diabète de type 2 et l'on estime que cette population devrait presque doubler dans la prochaine décennie.⁴ Il est donc important de mieux comprendre l'étiologie de l'IRC chez les adultes diabétiques de type 2 afin de tenter de contrôler cette épidémie d'insuffisance rénale.

L'anatomie pathologique de la glomérulosclérose diabétique classique (qu'il s'agisse du diabète adulte de type 1 ou 2) se caractérise par un épaississement de la membrane basale, une sclérose mésangiale diffuse avec formations nodulaires, une hyalinose, des microanévrismes et une artériolosclérose hyaline.²⁵ Ces lésions conduisent à l'apparition d'une albuminurie et s'accompagnent d'autres atteintes systémiques de la micro-angiopathie, telles que la rétinopathie proliférative.⁸ Chez les diabétiques de type 1, une rétinopathie est quasi constamment associée à la néphropathie diabétique.²⁵ Il n'en est pas de même, en revanche, dans le diabète de type 2, où la conjonction des deux est plus inconstante.²⁵ Néanmoins, l'existence d'une rétinopathie est en faveur de la présence d'une néphropathie diabétique. De fait, selon Parving et coll⁹, l'absence de rétinopathie réduirait fortement la probabilité que la protéinurie soit due à une

glomérulosclérose diabétique, qu'il s'agisse d'un diabète de type 1 ou 2. En l'absence de rétinopathie ou d'albuminurie, chez 30 % des adultes avec un DFG inférieur à 60 ml/mn pour 1,73 m², il est peu vraisemblable que la glomérulosclérose diabétique classique représente la lésion anatomopathologique sous-jacente.

Comment expliquer alors la baisse du DFG chez les diabétiques de type 2 qui n'ont ni rétinopathie ni albuminurie? Un certain nombre de facteurs contribue à la perte des néphrons, incluant une "dégénérescence rénale sénile", une fibrose interstitielle, des lésions ischémiques telles que l'atteinte athéromateuse des artères rénales (et aussi des artères de plus petit calibre). De plus, nous sommes d'accord avec le rôle néfaste potentiel, sous-estimé, des embolies de cristaux de cholestérol chez les diabétiques de type 2, mécanisme soulevé par Rychlik et coll.¹⁰

Dans la mesure où une proportion notable de diabétiques adultes de type 2 avec baisse du DFG n'ont ni rétinopathie, ni albuminurie, la stratégie actuelle de dépistage par la seule recherche d'une microalbuminurie et d'une rétinopathie pourrait manquer le diagnostic précoce de l'atteinte rénale. De plus le taux de créatininémie n'a pas une excellente sensibilité pour apprécier la baisse du DFG. La National Kidney foundation recommande à présent aux médecins de surveiller le DFG²² à l'aide d'équations prédictives telles que la formule du MDRD²⁰ ou celle de Cockcroft-Gault,²⁶ conjointement à l'évaluation de la pression artérielle, des anomalies du fond d'œil et de l'excrétion urinaire d'albumine chez les adultes diabétiques de type 2.¹² Les résultats de cette étude soulignent également la nécessité de recherches complémentaires sur l'association entre les traitements hypolipémiants ou d'autres anti-athéromateux et le développement d'une IRC chez ces patients. De plus, les cliniciens

Tableau 2. Prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez des adultes diabétiques de type 2 de 40 ans au moins*.

DFG, ml/mn pour 1,73 m ² de SC†	Sujets diabétiques de type 2, % (intervalle de confiance à 95 %)‡	Estimation de population en millions (intervalle de confiance à 95 %)
≥ 60 (n échantillonné = 981)	87 (84-90)	7,3 (6,4-8,1)
59-30 (n échantillonné = 151)	12 (9-15)	1,0 (0,7-1,3)
< 30 (n échantillonné = 20)	1 (0,4-1,6)§	0,1 (0,03-0,1)§

* Sont exclus les diabétiques de type 2 dont l'examen du fond d'œil n'était pas analysable pour la classification en stades, ou ceux dont manquaient les analyses d'urine.

† Débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé selon la formule de la *Diet in Renal Disease Study* modifiée.¹⁹

‡ Sujets diabétiques de type 2 de découverte récente, selon les critères de l'*American Diabetes Association*.¹³ Les pourcentages ont été calculés à partir de données pondérées.

§ Nombre de sujets trop faible dans l'échantillon pour donner une estimation de population fiable.

Tableau 3. Présence d'une micro-albuminurie, une macro-protéinurie et d'une rétinopathie chez des diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale chronique*.

	Sujets diabétiques de type 2, % (intervalle de confiance à 95 %)‡	Estimation de population en millions (intervalle de confiance à 95 %)
Micro-albuminurie (n échantillonné = 64)	45 (31-59)	0,6 (0,3-0,7)
Macro-protéinurie (n échantillonné = 47)	19 (10-28)	0,2 (0,1-0,3)
Rétinopathie (n échantillonné = 58)	28 (21-36)	0,3 (0,2-0,4)
Ni rétinopathie, ni protéinurie (n échantillonné = 51)‡	30 (21-39)	0,3 (0,2-0,4)

* Incluant les sujets traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'insuffisance rénale chronique est définie par un débit de filtration glomérulaire inférieure à 60 ml/mn pour 1,73 m² de surface corporelle (calculé selon la formule de la *Diet in Renal Disease Study* modifiée).¹⁹

† Sujets diabétiques de type 2 de découverte récente, selon les critères de l'*American Diabetes Association*.¹³ Les pourcentages ont été calculés à partir de données pondérées.

‡ La protéinurie correspond à une micro-albuminurie ou une macro-protéinurie.

devraient être conscients du rôle délétère possible à long terme sur les reins, des explorations endovasculaires telles que le cathétérisme cardiaque, et ceci par le biais des embolies de cristaux de cholestérol.

Cette étude comporte quelques limites. Tout d'abord, le fait qu'un seul œil a été photographié. Néanmoins, la rétinopathie diabétique est, en règle, bilatérale et symétrique. Dans la *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*, seuls 9 % des 991 adultes avaient une atteinte unilatérale, 63 % une atteinte bilatérale, le reste des sujets étant indemne (communication orale, Ronald Klein, Département of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin Medical School, Madison, 4 novembre 2002). De surcroît, dans notre étude, la définition de la rétinopathie était large, incluant toute preuve de photocoagulation antérieure pour rétinopathie diabétique, ce qui en augmentait la sensibilité. La protéinurie a été recherchée sur un seul spécimen. Dans NHANES III, des spots répétés dans les urines ont été effectués dans un sous-groupe de 1241 participants (incluant des diabétiques). Malgré les cas avec micro-albuminurie, une micro-albuminurie ou une macro-protéinurie n'étaient retrouvées que chez 63 % des sujets lors d'un second examen urinaire. En revanche, tous ceux dont le premier examen montrait une macro-protéinurie avaient, sur le second échantillon, une macro-protéinurie ou une micro-albuminurie.²¹ Si l'on admet qu'un tiers environ des adultes avec micro-albuminurie n'auront pas une excrétion urinaire d'albumine accrue lors d'un contrôle, cette étude peut avoir sous-estimé

le nombre de diabétiques de type 2 avec DFG réduit en l'absence de protéinurie (persistante) et de rétinopathie. De plus l'étude NHANES III a été conduite entre 1988 et 1994 et les enquêtes ultérieures ont montré que la prévalence du diabète aux Etats-Unis d'Amérique s'était largement accrue dans la dernière décennie.²⁷ Finalement, puisqu'il n'y avait pas, dans NHANES III, de protocole de biopsies rénales, nous pouvons seulement en déduire que la baisse du DFG observée chez les adultes diabétiques de type 2 exempts de rétinopathie ou d'albuminurie n'était pas liée à la glomérulosclérose diabétique classique.

En conclusion, plus d'un million de diabétiques adultes de type 2, âgés de 40 au moins, vivant aux Etats-Unis d'Amérique, ont une IRC (DFG < 60 ml/mn pour 1,73 m² de SC) et un tiers d'entre eux environ n'ont ni albuminurie, ni rétinopathie diabétique. Il apparaît ainsi que la glomérulosclérose diabétique classique n'est probablement pas la lésion rénale sous-jacente chez nombre de diabétiques adultes avec IRC. Nos résultats suggèrent que les cliniciens devraient mesurer la créatininémie de ces patients et estimer leur DFG, en plus de la surveillance habituelle de l'excrétion urinaire d'albumine et du fond d'œil. Ceci permettrait un meilleur dépistage de la néphropathie.

Affiliations des auteurs : Departments of Preventive Medicine and Epidemiology and Medicine, Division of Nephrology, Loyola University Medical Center, Maywood, Ill (Dr Kramer); Wilmer Ophthalmological Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Md (Dr Nguyen); General Medicine Unit, Massachusetts General Hospital and Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass (Dr Curhan); and Division of Nephrology,

University of California at San Francisco (Dr Hsu).

Contributions des auteurs : conception et schéma de l'étude: Kramer, Nguyen, Hsu.

Analyse et interprétation des données: Kramer, Nguyen, Curhan, Hsu.

Rédaction du manuscrit: Kramer, Nguyen, Hsu.

Relecture critique du manuscrit: Kramer, Nguyen, Curhan, Hsu.

Expertise statistique: Kramer, Hsu.

Obtention du financement: Nguyen, Curhan, Hsu.

Supervision de l'étude: Nguyen, Curhan, Hsu.

Financement/soutien : les Docteurs Curhan, Hsu et Nguyen ont été soutenus en partie par le National Institutes of Health (respectivement, bourses DK52866, DK61520 et EY13552).

BIBLIOGRAPHIE

- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:1127-1133.
- USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.
- Ritz E, Stefanaki A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:167-194.
- Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2753-2758.
- Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, et al. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1984;26:406-410.
- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984;311:89-93.
- Viberti G, Hill R, Jarrett R. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;1:1430.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease, with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(suppl 2):64-78.
- Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:156-160.
- Rychlik I, Fliser D, Ritz E. Non-diabetic renal disease in type 2 DM. In: Ritz E, Rychlik I, eds. *Nephropathy in Type 2 Diabetes*. Oxford, England: Oxford University Press; 1999:7-88.
- Gall MA, Rossing P, Skott P, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34:655-661.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggerenti P. Clinical practice: nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346:1145-1151.
- National Center for Health Statistics. *Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1999*. Hyattsville, Md: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
- National Center for Health Statistics. *Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1999, Reference Manuals and Reports: Manual for Medical Technicians and Laboratory Procedures Used for NHANES III*. Hyattsville, Md: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 7: a modification of the Airle House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21:210-226.
- Mattix H, Hsu C, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1034-1039.
- Warram J, Gearin G, Laffel L, Krolewski A. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:930-937.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. More accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1-12.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S246.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:577-581.
- Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:308-314.
- Olson J. Diabetes mellitus. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Hepinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1998:1247-1286.
- Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*. 2003;289:76-79.