



E. Villar

Service de néphrologie,
dialyse et transplantation rénale,
centre hospitalier Lyon-Sud,
Hospices Civils de Lyon,
Pierre-Bénite cedex, France

Mots-clés

- Coûts
- Diabète de type 1
- Diabète de type 2
- Épidémiologie
- Maladie rénale chronique

Key-words

- Costs
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Epidemiology
- Chronic kidney disease

Correspondance :

Emmanuel Villar

Service de néphrologie,
dialyse et transplantation rénale,
centre hospitalier Lyon-Sud,
Hospices Civils de Lyon,
165, chemin du Grand Revoyet,
69495 Pierre-Bénite cedex, France
emmanuel.villar@chu-lyon.fr

Maladies rénales liées aux diabètes : épidémiologie et coûts

Renal diseases related to diabetes: epidemiology and costs

Résumé

Dans l'ensemble des pays industrialisés, l'épidémiologie de la maladie rénale chronique est caractérisée par l'épidémie de diabète responsable ou associée à l'atteinte rénale. Il est estimé en France que plus de 400 000 sujets diabétiques de type 2 présentent un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m², quand plus de 7000 sont prévalents en dialyse. Pour les diabétiques de type 1, le pronostic rénal semble s'être amélioré au cours des dernières décennies du fait de la généralisation du contrôle glycémique strict et de l'utilisation des bloqueurs du système rénine – angiotensine. La survie de ces patients en dialyse reste médiocre, largement inférieure à celle des non diabétiques, alors que l'accès à la transplantation rénale est faible pour les diabétiques de type 2. Le coût de la prise en charge de ces patients diabétiques en dialyse peut être estimé à plus de 750 millions d'euros par an France. À côté des armes pharmacologiques et hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique et la télémédecine pourraient être des moyens de mieux impliquer patients et médecins dans cette prise en charge polyopathologique, d'améliorer le pronostic des patients atteints et ainsi de diminuer les coûts induits.

Summary

In industrialized countries, renal epidemiology is faced with the growing epidemic of diabetes as cause of renal involvement or as an associated condition. In France, recent studies estimate that 400,000 diabetics have a glomerular filtration rate lower than 60ml/min/1.73 m², and that 7000 are prevalent in dialysis. In type 1 diabetes, renal prognosis improved over the last decades due to available aggressive glycemic control and treatment with renin-angiotensin system inhibitors. Survival of end-stage renal disease diabetic patients remains poor, whereas access to renal transplant is low for type 2 diabetes patients. Estimated costs for dialysis treatment of diabetic patients are around 750 million euros a year in France. Associated with therapeutic and dietetic weapons, therapeutic education collaborations and telemedicine technologies should be useful for better patient and practitioner involvement in cares, outcome improvement and lowering costs.

Au cours des trente dernières années, le diabète est devenu la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans les pays industrialisés [1], représentant 44 % des causes d'insuffisance rénale terminale chez les patients incidents en dialyse aux États-Unis en 2008 [2], 34 % en Australie-Nouvelle Zélande en 2008 [3], 12 à 36 % selon les pays en Europe en 2007 [4], et 23 % en France en 2008 [5].

Diabète de type 1 et diabète de type 2 : une néphropathie ou une comorbidité ?

Dans les études épidémiologiques en néphrologie, les diabétiques peuvent être identifiés par la néphropathie diabétique ou par la comorbidité diabétique associée.

Comme dans la population générale, les diabétiques de type 2 représentent 85 à 90 % des patients diabétiques incidents en dialyse [1, 6, 7]. Un tiers des patients diabétiques de type 2 ayant une macroprotéinurie ont des lésions histologiques qui ne sont pas en rapport avec une néphropathie diabétique [8]. Des atteintes histologiques associées sont possibles également, en particulier néphropathie diabétique et néphropathie vasculaire peuvent coexister [8-10]. Seule la biopsie rénale permet de classer correctement l'atteinte histologique mais la proportion de diabétiques bénéficiant d'une biopsie rénale est faible (< 20 %) [6, 7]. Il existe par ailleurs des variations importantes de déclaration de diagnostic de néphropathie entre pays [1, 6, 7].

Ainsi, utiliser la néphropathie diabétique pour déterminer le statut diabétique sous-estime le nombre de patients diabétiques. Utiliser la comorbidité diabétique pour définir le statut diabétique permet de corriger au moins en partie ce biais. Ainsi, en France, en 2006, 35 % des patients incidents en dialyse ont une comorbidité diabétique associée, alors que seulement deux tiers de ces patients sont enregistrés avec une néphropathie diabétique comme cause d'insuffisance rénale terminale [6].

Par ailleurs, compte tenu des différences d'étiologie et de caractéristique des patients, des différences de prise en charge thérapeutique et des différences de pronostic, il est bien entendu nécessaire de différencier les deux types de diabète. En France, en 2006, 31 % des patients incidents en dialyse présentait un diabète de type 2 associé et 4 % un diabète de type 1 [6].

Autres causes de néphropathie chez les diabétiques

Chez les diabétiques de type 1 incidents en dialyse en France en 2006, en dehors de la néphropathie diabétique (65 % des cas), environ 7 % présentent une néphropathie étiquetée vasculaire, 5 % une glomérulonéphrite et 22 % une autre cause ou cause inconnue [6]. Moins de 10 % des patients ont bénéficié d'une biopsie rénale et ces résultats doivent donc être interprétés avec caution.

Chez les diabétiques de type 2 incidents en dialyse en France en 2006, en dehors de la néphropathie diabétique (53 % des cas), environ 20 % présentent une néphropathie vasculaire, 4 % une glomérulonéphrite et 21 % une autre cause ou cause inconnue [7]. Moins de 10 % également des patients ont bénéficié d'une biopsie rénale.

Épidémiologie de la maladie rénale chronique dans la population diabétique

En France, en 2009, la prévalence du diabète traité a été estimée à 4,4 % de la population française, soit plus de 2,7 millions de personnes dont environ 2,3 millions de diabétiques de type 2 [11]. L'étude ENTRED 2007 réalisée sur un échantillon représentatif de 8926 diabétiques traités a montré que chez les diabétiques de type 2 le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD simplifiée était supérieur à 90 ml/min/1,73 m² pour 23 % des patients, était compris entre

60 et 90 ml/min/1,73 m² pour 43 % des patients et était inférieur à 60 ml/min/1,73 m² pour 19 % d'entre eux [12]. Cette estimation était impossible chez 15 % des patients de la cohorte étudiée (*tableau 1*).

Même si la formule MDRD sous-estime la fonction rénale chez ces patients âgés, rapportées à la population française totale, ces données indiquent que plus de 400 000 patients diabétiques de type 2 présenteraient une insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire estimé entre 15 et 60 ml/min/1,73 m² [12].

Enfin, 0,3 % était insuffisant rénaux chroniques terminaux [12], soit environ 7000 patients, résultat compatible avec les données du registre REIN (Réseau d'Épidémiologie et de d'Information en Néphrologie) de 2007 [13]. En France, en 2006, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale liée au diabète était estimée à 48 par million d'habitants et 126 pour 100 000 diabétiques [6].

Aux États-Unis, Burrows et al. [14] ont montré que le taux d'incidence standardisé de l'insuffisance rénale terminale dans la population diabétique décroît depuis 1996, passant de 343 à 198 patients insuffisants rénaux chroniques terminaux pour 100 000 diabétiques en 2006.

En Australie, en l'absence de données dans la population diabétique, le taux d'incidence standardisé d'insuffisance rénale terminale rapporté à la population générale était stable entre 1991 et 2005 pour les diabétiques de type 1, autour de 5 par million d'habitants [7]. Pour les diabétiques de type 2, le taux d'incidence standardisé d'insuffisance rénale terminale est passé de 10 par million d'habitants en 1991 à 49 par million d'habitants en 2005, avec une augmentation moyenne de plus de 10 % par an [7].

Pour les diabétiques de type 1, ces résultats tendent à montrer que le pronostic rénal s'est amélioré et que l'incidence relative de l'insuffisance rénale terminale dans cette population a diminué au cours des dernières années très probablement en raison de la généralisation du contrôle glycémique strict et de l'apparition des traitements bloqueurs du système rénine

Tableau I : Diabète et maladie rénale chronique, les principaux chiffres (d'après [1,5-7]).

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Nombre de diabétique (France 2007)	0,2 millions	2,3 millions
Nombre de diabétique avec MDRD < 60 ml/min (France 2007)	> 400 000 sujets diabétiques	
Nombre de diabétique IRCT (dialyse-transplantation, France 2007)	7000 sujets diabétiques	
Incidence de l'IRCT par néphropathie diabétique (France 2006)	126 pour 100 000 diabétiques	
Incidence de l'IRCT par néphropathie diabétique (France 2006)	48 pour 1 million d'habitants	
Prévalence du diabète chez les dialysés (France 2008)	3,5 %	29,4 %
Prévalence du diabète chez transplantés (hors diabète post-transplantation, France 2008)	3,5 %	2,0 %
Incidence du diabète chez les dialysés (France 2006)	4,2 %	30,8 %
Âge à la 1 ^{re} dialyse (moyenne, France 2006)	59,5 ± 16,0 ans	71,0 ± 10,4 ans
Médiane de survie brute après 1 ^{re} dialyse (ANZ 1991-2005)	6 ans [5,5-6,8]	3,3 ans [3,2-3,4]
Médiane de survie brute à partir de la naissance pour les diabétiques devenant IRCT (ANZ 1991-2005)	55,7 ans [54,4-56,7]	70,5 ans [70,2-70,9]
Risque relatif ajusté de décès des diabétiques dialysés par rapport aux patients dialysés non diabétiques (ANZ 1991-2005)	1,64 [1,47-1,87]	1,13 [1,06-1,20]
Risque relatif ajusté de décès des diabétiques dialysés par rapport aux patients dialysés non diabétiques (France 2002-2007)	1,34 [1,15-1,56]	1,13 [1,06-1,21]
Surmortalité par rapport au non dialysé (ANZ 1991 – 2005)	-	Multiplié par 10,8 [10,4-11,2]

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

MDRD : modification of the diet in renal disease

ANZ : Australie et Nouvelle Zélande

angiotensine aldostérone dans les années 1980 [15].

Pour les diabétiques de type 2, l'augmentation majeure du nombre de patients atteignant le stade terminale de la maladie rénale chronique est liée à l'augmentation de l'incidence et de la prévalence du diabète de type 2 dans les pays industrialisés [16], et donc des complications du diabète. Cette augmentation d'incidence est liée à l'augmentation de l'âge des populations [17], à l'augmentation de la prévalence de l'obésité [18], à l'amélioration de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires et donc de la survie des patients [19], avec comme corollaire la possibilité d'évolution de l'atteinte rénale, et enfin à un meilleur accès aux techniques de suppléance de la fonction rénale [2-6, 13].

Épidémiologie du diabète dans la population insuffisante rénale terminale

En 1989, 1995 et 2008, les enquêtes UREMIDIAB [20], UREMIDIAB 2 [21] et le registre REIN [5] ont montré qu'en France métropolitaine la proportion de patients prévalents en dialyse était passé de 1,4 %, à 1,7 %, puis 3,5 % pour les diabétiques de type 1 et de 5,5 %, à 11,4 %, puis 29,4 % respectivement pour les diabétiques de type 2. En 2008, parmi les patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel et hors diabète post-transplantation, 3,5 % étaient diabétiques de type 1 et 2 % étaient diabétiques de type 2 [5]. Ces données montrent le très faible accès à la transplantation rénale des diabétiques de type 2, ce qui est

partiellement expliqué par leur âge à la 1^{re} dialyse et les comorbidités associées [1, 5-7, 13].

Parmi les 6438 patients incidents en dialyse en 2006 dans 16 régions françaises (registre REIN), 35 % avaient un diabète, dont 12 % un diabète de type 1 et 84 % un diabète de type 2 (données manquantes : 4 %) [6]. L'âge moyen à la 1^{re} dialyse était 59,5 ans ± 16,0 ans pour les diabétiques de type 1 et 71,0 ± 10,4 ans pour les type 2 [6]. Ces patients présentent par ailleurs de nombreuses comorbidités cardiovasculaires : insuffisance cardiaque (23,1 % et 36,8 %, respectivement), maladie coronarienne (28,9 % et 35,8 %) et artérite des membres inférieures (29,3 % et 34,2 %) [6].

L'atteinte vasculaire associée et la morbi-mortalité cardiovasculaire qui en

découlent sont une des caractéristiques principales des patients diabétiques incidents en dialyse. Compte tenu de leur plus jeune âge à la 1^{re} dialyse, ceci est particulièrement vrai pour les diabétiques de type 1 [6, 7].

Diabète de type 2 et maladie rénale chronique : risque rénal versus risque de mortalité

Ces résultats nous indiquent que, finalement, pour les patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire entre 60 et 15 ml/min/1,73 m² (environ 400 000 sujets en France), l'évolution vers le stade terminal de l'insuffisance rénale est peu fréquente : environ 7000 patients en France, soit un ratio de 1/60. Chez les diabétiques de type 2, l'atteinte rénale liée à un âge plus avancé, à l'hypertension artérielle et à l'athérome peut être intriquée avec l'atteinte liée au diabète. L'évolution peut être plus rapide vers le stade terminal de l'IRC, sans passer (ou en passant tardivement) par le stade

micro- ou macro-albuminurique [8-10]. Le risque cardiovasculaire devient alors compétitif avec le risque rénal.

L'étude UKPDS 64, réalisée dans une cohorte de patients diabétiques de type 2 recrutée entre 1977 et 1997 en Angleterre et suivie 10 ans, montre que le risque de progression vers la maladie rénale chronique et l'insuffisance rénale chronique terminale est extrêmement faible par rapport au risque de décès chez ces patients mais aussi que le risque de décès augmente avec chaque stade de la maladie rénale chronique. Ces résultats sont illustrés par la *figure 1* [22]. Malheureusement, les facteurs différentiels de progression vers l'insuffisance rénale chronique ou vers le décès ne sont pas connus.

Diabète et insuffisance rénale terminale : survie

Dans le registre ANZDATA (Australie et Nouvelle Zélande), pour les patients incidents en dialyse de 1991 à 2005 ($n = 28\ 548$), la médiane de survie brute

après première dialyse était de 6 ans [5,5-6,8] pour les diabétiques de type 1, de 3,3 ans [3,2-3,4] pour les diabétiques de type 2 et 6,7 ans [6,4-6,9] pour les non diabétiques [7].

Compte tenu de la différence d'âge à la première dialyse entre ces trois groupes de patients [6, 7], c'est en fait les diabétiques de type 1 qui présentent le pronostic le plus sombre. Ces différents pronostics sont illustrés par la représentation de courbes de survie à partir de la naissance dans cette même population (*fig. 2*) [7]. Cette représentation est une manière visuelle simple d'ajuster l'analyse sur l'âge des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux à la première dialyse. Elle permet d'estimer l'espérance de vie des patients et la *figure 2* montre une plus courte vie chez les diabétiques de type 1. Ce résultat a été confirmé par l'analyse multivariée qui a montré que le risque relatif ajusté de décès par rapport aux non diabétiques était de 1,64 [1,47-1,87] chez les diabétiques de type 1 et de 1,13 [1,06-1,20] chez les diabétiques de type 2 par rapport aux non diabétiques [7].

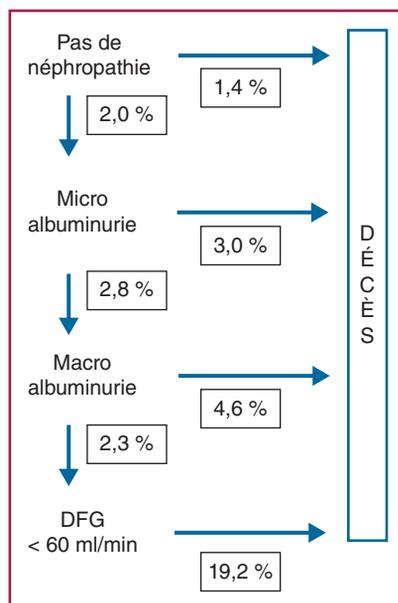


Figure 1 : Étude UKPDS 64, risque rénal versus risque de mortalité chez les patients diabétiques de type 2. D'après [22].

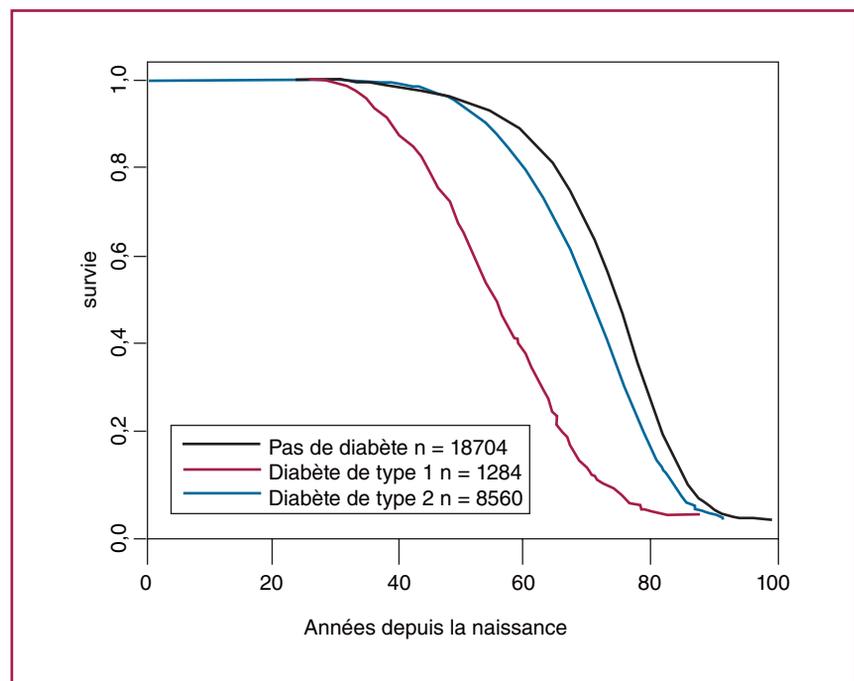


Figure 2 : Survie à partir de la naissance des patients incidents insuffisants rénaux chroniques terminaux en Australie - Nouvelle Zélande entre 1991 et 2005. D'après [7].

Coûts

Il n'existe pas à notre connaissance en France d'étude spécifique du coût des maladies rénales chroniques chez les patients diabétiques. Par contre, nous pouvons extrapoler les coûts de prise en charge par l'assurance maladie pour les patients diabétiques dialysés.

En 2007, le coût du traitement du diabète représentait en France 12,5 milliards d'euros, soit plus de 8 % du budget total de l'Assurance Maladie [23]. Le coût de la prise en charge des patients en dialyse est par ailleurs estimé à 2 % du budget total de l'Assurance Maladie, soit 3 milliards d'euros environ [24].

Parmi les patients prévalents en dialyse en France, la proportion de patients diabétiques est de 25 % [5]. Les coûts associés à la prise en charge des patients diabétiques dialysés peuvent donc être estimés à 750 millions d'euros par an. Ce chiffre est très probablement sous-estimé car les patients diabétiques, pour la plupart diabétiques de type 2, sont parmi les plus âgés et présentent le plus de comorbidités notamment cardiovasculaires, entraînant donc très probablement une prise en charge plus onéreuse.

Conclusion

Si l'incidence de l'insuffisance rénale terminale semble en diminution chez les diabétiques de type 1, l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique est marquée depuis plusieurs décennies par l'épidémie de diabète de type 2. En France, près d'un patient incident en dialyse sur trois présente

un diabète de type 2. Parmi les patients prévalents, un sur quatre est diabétique de type 2. À la 1^{re} dialyse, l'âge moyen de ces patients est de 70 ans environ et leur médiane de survie brute est de l'ordre de trois ans. L'accès à la transplantation rénale est très faible chez ces patients et l'amélioration de l'accès de ces patients à cette technique de suppléance de la fonction rénale pourrait améliorer leur survie.

Les coûts engendrés par ces pathologies se chiffrent en centaines de million d'euros annuellement en France. Alors que des thérapeutiques efficaces ralentissant la progression de la maladie rénale chronique sont disponibles et que d'autres sont en cours de développement comme les anti-TGF β , des programmes multidisciplinaires d'éducation thérapeutiques des patients (et des médecins...) pourraient permettre de mieux contrôler cette épidémie en diminuant le recours tardif au spécialiste par exemple. L'usage de nouvelles formes de surveillance médicale, comme la télémédecine, pourrait également permettre de mieux impliquer les patients diabétiques dans leur prise en charge et d'anticiper les événements morbides et donc de diminuer les coûts de prise en charge de ces pathologies.

Conflits d'intérêt

Aucun avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Villar E, Zaoui P. Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. *Nephrol Therap* 2010;7:585-90.
- [2] www.usrds.org.
- [3] www.anzdata.com.au.

[4] www.era-edta-reg.org.

[5] www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/Rapport-REIN-2008-couv.pdf.

[6] Couchoud C, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A, Stengel B. L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;43:414-8.

[7] Villar E, Chang SH, McDonald SP. Incidences, treatments, outcomes, and gender effect on survival in end-stage renal disease patients by diabetic status in Australia and New Zealand (1995-2005). *Diabetes Care* 2007;30:3070-6.

[8] Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia* 2008;51:1347-55.

[9] Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, et al. Different patterns of renal damage in Type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713-20.

[10] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556-63.

[11] Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4 % et des disparités géographiques croissantes. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;43:409-13.

[12] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, et al. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;42-43:450-5.

[13] Couchoud C, Lassalle M, Stengel B, Jacquelinet C. Registre REIN : Rapport annuel 2007. *Nephrol Therap* 2009;5(Suppl 1):S3-S144.

[14] Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. *Diabetes Care* 2010;33:73-7.

[15] Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Pietraszek L, Hansen PR, Parving HH. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:1250-7.

[16] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.

[17] World Health Organization. World Atlas of Aging. Kobe: WHO, Centre for health Development, 1998.

[18] Allman-Farinelli MA, Chey T, Bauman AE, Gill T, James WP. Age, period and birth cohort effect on prevalence of overweight and obesity in Australian adults from 1990 to 2000. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:898-907.

[19] Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007;369:750-6.

Points essentiels

- En France, 400 000 sujets ont un diabète et une insuffisance rénale chronique (clairance MDRD inférieure à 60 ml/min/1,73 m²).
- Le risque de mortalité est supérieur au risque d'insuffisance rénale terminale chez les diabétiques présentant une insuffisance rénale chronique.
- En France, 7000 patients diabétiques sont dialysés (prévalence).
- Les coûts associés à la prise en charge en dialyse de ces patients diabétiques peuvent être estimés à plus de 750 millions d'euros par an (France).

[20] Cordonnier DJ, Zmirou D, Benhamou PY, Halimi S, Ledoux F, Guiserix J. Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. The case of mainland France and of overseas French territories. *Diabetologia* 1993;36:1109-12.

[21] Halimi S, Zmirou D, Benhamou PY, Balducci F, Zaoui P, Maghlaoua M, et al. Huge progression of diabetes prevalence and incidence among dia-

lysed patients in mainland France and overseas territories. A second national survey six years apart (UREMIDIAB 2 Study). *Diabetes Metab* 1999;25:507-12.

[22] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.

[23] Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V, et al. Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète : Etudes Entred 2001 et 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;42-43:464-9.

[24] Durand-Zaleski I, Combe C, Lang P. International Study of Health Care Organization and Financing for end-stage renal disease in France. *Int J Health Care Finance Econ* 2007;7:171-83.