

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2023

THÈSE 2023/TOU3/2011

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par RIMBERT MAXIME

**NÉPHROPROTECTION DU SUJET
DIABÉTIQUE (TYPE 1 ET 2) HYPERTENDU**

31 mars 2023

Directeur de thèse : Docteur Sophie Séronie-Vivien

JURY

Président : Docteur SÉRONIE-VIVIEN Sophie
1er assesseur : Docteur DOUIN Victorine
2ème assesseur : Docteur GHEDIN Damien
3ème assesseur : Docteur DUCROS-BOURDENS Alexandra

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

<u>Mme BARRE A.</u>	<u>Biologie Cellulaire</u>
<u>M. BENOIST H.</u>	<u>Immunologie</u>
<u>M. BERNADOU J.</u>	<u>Chimie Thérapeutique</u>
<u>M. CAMPISTRON G.</u>	<u>Physiologie</u>
<u>Mme NEPVEU F.</u>	<u>Chimie analytique</u>
<u>Mme ROQUES C.</u>	<u>Bactériologie - Virologie</u>
<u>M. ROUGE P.</u>	<u>Biologie Cellulaire</u>
<u>M. SALLES B.</u>	<u>Toxicologie</u>

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

<u>Mme AYYOUB M.</u>	<u>Immunologie</u>
<u>M. CESTAC P.</u>	<u>Pharmacie Clinique</u>
<u>M. CHATELUT E.</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>Mme DE MAS MANSAT V.</u>	<u>Hématologie</u>
<u>M. FAVRE G.</u>	<u>Biochimie</u>
<u>Mme GANDIA P.</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>M. PARINA A.</u>	<u>Physiologie</u>
<u>M. PASQUIER C.</u>	<u>Bactériologie - Virologie</u>
<u>Mme ROUSSIN A.</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>Mme SALLERIN B.</u>	<u>Pharmacie Clinique</u>
<u>M. VALENTIN A.</u>	<u>Parasitologie</u>

Universitaires

<u>Mme BERNARDES-GENISSON</u>	<u>Chimie thérapeutique</u>
<u>Mme BOUTET E.</u>	<u>Toxicologie - Sémiologie</u>
<u>Mme COUDERC B.</u>	<u>Biochimie</u>
<u>M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)</u>	<u>Physiologie</u>
<u>M. FABRE N.</u>	<u>Pharmacognosie</u>
<u>Mme GIROD-FULLANA S.</u>	<u>Pharmacie Galénique</u>
<u>M. GUIARD B.</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>M. LETISSE F.</u>	<u>Chimie pharmaceutique</u>
<u>Mme MULLER-STAUMONT C.</u>	<u>Toxicologie - Sémiologie</u>
<u>Mme REYBIER-VUATTOUX K.</u>	<u>Chimie analytique</u>
<u>M. SEGUI B.</u>	<u>Biologie Cellulaire</u>
<u>Mme SIXOU S.</u>	<u>Biochimie</u>
<u>M. SOUCHARD J-P.</u>	<u>Chimie analytique</u>
<u>Mme TABOULET F.</u>	<u>Droit Pharmaceutique</u>

Maîtres de Conférences des Universités

<u>Hospitolo-Universitaires</u>	<u>Universitaires</u>
<u>M. DELCOURT N.</u>	<u>Biochimie</u>
<u>Mme JUILLARD-CONDAT B.</u>	<u>Droit Pharmaceutique</u>
<u>Mme KELLER L.</u>	<u>Biochimie</u>
<u>M. PUISSET F.</u>	<u>Pharmacie Clinique</u>
<u>Mme ROUCH L.</u>	<u>Pharmacie Clinique</u>
<u>Mme ROUZAUD-LABORDE C.</u>	<u>Biophysique</u>
<u>Mme SALABERT A.S.</u>	<u>Biochimie</u>
<u>Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>Mme THOMAS F. (*)</u>	
	<u>Mme ARELLANO C. (*)</u>
	<u>Mme AUTHIER H.</u>
	<u>M. BERGE M. (*)</u>
	<u>Mme BON C. (*)</u>
	<u>M. BOUJILA J. (*)</u>
	<u>M. BROUILLET F.</u>
	<u>Mme CABOU C.</u>
	<u>Mme CAZALBOU S. (*)</u>
	<u>Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)</u>
	<u>Mme COLACIOS C.</u>
	<u>Mme COSTE A. (*)</u>
	<u>Mme DERAEEVE C. (*)</u>
	<u>Mme ECHINARD-DOUIN V.</u>
	<u>Mme EL GARAH F.</u>
	<u>Mme EL HAGE S.</u>
	<u>Mme FALLONE F.</u>
	<u>Mme FERNANDEZ-VIDAL A.</u>
	<u>Mme GADEA A.</u>
	<u>Mme HALOVA-LAJOIE B.</u>
	<u>Mme JOUANJUS E.</u>
	<u>Mme LAJOIE-MAZENC I.</u>
	<u>Mme LEFEVRE L.</u>
	<u>Mme LE LAMER A-C. (*)</u>
	<u>M. LE NAOUR A.</u>
	<u>M. LEMARIE A.</u>
	<u>M. MARTI G.</u>
	<u>Mme MONFERRAN S.</u>
	<u>M. PILLOUX L.</u>
	<u>M. SAINTE-MARIE Y.</u>
	<u>M. STIGLIANI J-L.</u>
	<u>M. SUDOR J. (*)</u>
	<u>Mme TERRISSE A-D.</u>
	<u>Mme TOURRETTE-DIALLO A.</u>
	<u>(*)</u>
	<u>Mme VANSTEEFELANDT M.</u>
	<u>Mme WHITE-KONING M. (*)</u>
	<u>Chimie Thérapeutique</u>
	<u>Parasitologie</u>
	<u>Bactériologie - Virologie</u>
	<u>Biophysique</u>
	<u>Chimie analytique</u>
	<u>Pharmacie Galénique</u>
	<u>Physiologie</u>
	<u>Pharmacie Galénique</u>
	<u>Bactériologie - Virologie</u>
	<u>Immunologie</u>
	<u>Parasitologie</u>
	<u>Chimie Thérapeutique</u>
	<u>Physiologie</u>
	<u>Chimie Pharmaceutique</u>
	<u>Chimie Pharmaceutique</u>
	<u>Toxicologie</u>
	<u>Toxicologie</u>
	<u>Pharmacognosie</u>
	<u>Chimie Pharmaceutique</u>
	<u>Pharmacologie</u>
	<u>Biochimie</u>
	<u>Physiologie</u>
	<u>Pharmacognosie</u>
	<u>Toxicologie</u>
	<u>Biochimie</u>
	<u>Pharmacognosie</u>
	<u>Biochimie</u>
	<u>Microbiologie</u>
	<u>Physiologie</u>
	<u>Chimie Pharmaceutique</u>
	<u>Chimie Analytique</u>
	<u>Hématologie</u>
	<u>Pharmacie Galénique</u>
	<u>Pharmacognosie</u>
	<u>Mathématiques</u>

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

<u>M. AL SAATIA</u>	<u>Biochimie</u>
<u>Mme BAKLOUTIS.</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>Mme CLARAZ P.</u>	<u>Pharmacie clinique</u>
<u>Mme CHAGNEAU C.</u>	<u>Microbiologie</u>
<u>Mme LARGEAUD L.</u>	<u>Immunologie</u>
<u>M. LE LOUEDEC F.</u>	<u>Pharmacologie</u>
<u>Mme STRUMIA M.</u>	<u>Pharmacie clinique</u>
<u>Mme TRIBAUDEAU L.</u>	<u>Droit Pharmaceutique</u>

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

<u>Mme AMRANE Dyhia</u>	<u>Chimie Thérapeutique</u>
-------------------------	-----------------------------

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le Vendredi 31 mars 2023

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Remerciements

À mon président de jury et directrice de thèse, le docteur Sophie Séronie-Vivien, un grand merci à vous d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Merci pour tout le travail que vous avez fourni, tous les conseils que vous m'avez apporté ainsi que votre sympathie à mon égard.

À Monsieur Damien Ghedin et Madame Douin Victorine merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

À Alexandra Ducros-Bourdens, titulaire de la pharmacie de Montgiscard, merci de m'avoir fait confiance toutes ces années, de m'avoir donné l'opportunité d'acquérir de l'expérience au sein de votre officine ainsi que de tous vos conseils et pour cela je vous en suis très reconnaissant.

À mes parents qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de mes études ainsi que dans ma vie.

À mes deux frères Matthieu et Johan merci de m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études.

À Estelle qui partage mon quotidien depuis quelques années merci de m'avoir accompagné lors de mon cursus ainsi que de tout l'amour que tu m'apportes au quotidien.

À mon groupe d'amis de la faculté, Christophe, Margaux, Charlotte, Joseph, Camille et Jane merci d'avoir été là dès le début et pour tous les bons moments qu'on a partagés et que nous partagerons encore.

À tous mes amis de longue date Jérémie, Hugo, Arnaud R, Vincent, Bastien, Rémy, Arnaud, Nicolas, Laura, Anthony, Raphael.

À Christophe, mon binôme durant tout mon cursus pour tous ces TP et moments qu'on a passés ensemble.

À tous mes autres amis que je n'ai pas cité mais je ne vous oublie pas un grand merci à vous pour les moments que nous partageons.

Au FEPT, pour tous ces bons entraînements passés avec vous durant tout ce cursus.

À toute l'équipe de la pharmacie de Montgiscard pour toute la sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard ainsi que l'expérience que vous m'avez apportée.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	6
Liste des figures	9
Liste des Tableaux	11
Liste des abréviations	12
INTRODUCTION	13
I-Physiologie rénale	15
A- Principales fonctions rénales	16
B- Filtration glomérulaire	16
C- Les tubules	19
1-Présentation des fonctions de réabsorption/sécrétion	20
1.a. Le tube contourné proximal	20
1.b. L'anse de Henlé	22
1.c. Le tube contourné distal	23
1.d. Le tube collecteur	24
II-Néphropathie diabétique	25
A- Définition et principales causes de l'insuffisance rénale chronique	25
B- Physiopathologie et évolution de la néphropathie diabétique	28
1- Physiopathologie de la néphropathie diabétique	28
2- Stades évolutifs de la néphropathie diabétique	30
C- Dépistage et diagnostic de la néphropathie diabétique	32
D- Comparaison de l'évolution des complications entre le diabète de type 1 et 2	35
III- Néphroprotection	36
A- Définition	36
B- Différents facteurs de néphroprotection	36
1- Maîtrise de la glycémie	36
2- Contrôle de la pression artérielle	37
3- Aspects nutritionnels	40
3.a. Consommation de protéines	40
3.b. Consommation sodée	42
3.c. Surveillance de la masse pondérale	43
3.d. Contrôle des paramètres lipidiques	45
3.e. Intérêt du sevrage tabagique	46
3.f. Activité physique	1
C- Stratégie pharmacologique de néphroprotection	1
1- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	1
1.a. Rôle de l'angiotensine II dans la physiopathologie de néphropathie diabétique	1
1.b. Effet néphroprotecteur des IEC et des SARTANS	1
	7

1.c. Intérêts dans la prise en charge de l'HTA et de la néphropathie	1
1.c.1 Essai clinique Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)	1
1.c.2 Étude MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan)	1
1.c.3 Étude DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril)	1
1.d. Effets indésirables	1
1.e. Contre-indication	1
2-Les inhibiteurs SGLT2 : nouvelle opportunité de néphroprotection	1
2.a. Pharmacologie générale	1
2.a.1. Mécanisme d'action	1
2.a.2. Présentation Dapagliflozine	1
2.a.3. Effets métaboliques	1
2.a.4. Effets indésirables	1
2.a.5. Contre-indication	1
2.b. Présentation de l'essai clinique EMPA-REG (empagliflozine outcome and mortality in type 2 diabetes)	1
2.b.1 Modalités de l'étude	1
2.b.2. Résultats et interprétation	1
2.c. Présentation de l'essai clinique CANVAS (Canagliflozin and cardiovascular and renal events in 2 type diabetes)	1
2.c.1. Modalités de l'étude	1
2.c.2. Résultats et interprétation	1
III- Implication du pharmacien d'officine dans la néphroprotection du patient diabétique : étude des pratiques en Occitanie	1
A-Présentation de l'étude	1
B- Analyse des résultats et discussions	1
1- Démographie des officines et pharmaciens participants	1
2- Suivi du contrôle glycémique	1
3- Contrôle de la pression artérielle	1
4- Règles hygiéno-diététiques	1
5- Prise en compte de la fonction rénale	1
6- Néphrotoxicité médicamenteuse	1
C- Analyse des biais	1
CONCLUSION	1

Liste des figures

- Figure n°1 : Anatomie rénale [2]
- Figure n°2 : Coupe transversale rénale [1]
- Figure n°3 : Schémas du corpuscule de Malpighi [4]
- Figure n°4 : Anatomie des différents segments du néphron [3]
- Figure n°5 : Schéma des transporteurs permettant différentes réabsorption au sein du TCP [6]
- Figure n°6 : Mécanisme de réabsorption des bicarbonates au niveau du TCP [6]
- Figure n°7 : Schéma de la branche ascendante large située au niveau de l'anse de Henlé [6]
- Figure n°8 : Cellules intercalaires A (à gauche) et B (à droite) [4]
- Figure n°9 : Stade de MRC en fonction du DFG [79]
- Figure n°10 : Répartition (France,2019) des principales causes de néphropathies (par million d'habitants) [14]
- Figure n°11 : Le diabète dans le monde en 2021 [80]
- Figure n°12 : Réaction de Maillard [17]
- Figure n°13 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique et cibles thérapeutiques potentielles [16]
- Figure n°14 : Stades évolutifs de néphropathies [21]
- Figure n°15 : Corrélation anatomo histologique des stades évolutifs de néphropathies [21]
- Figure n°16 : Bandelettes réactives diabétiques [73]
- Figure n°17 : Étude des sédiments non spécifique compatible avec une néphropathie source [69]
- Figure n°18 : Comparaison de l'évolution des complications entre le diabétique de type 1 et 2 [22]
- Figure n°19 : HTA : objectifs biologiques/cliniques et traitement [26]
- Figure n°20 : Prise en charge de l'HTA selon les recommandations de la HAS [41]
- Figure n°21 : Présence de sodium dans les aliments un panier classique au Québec [42]
- Figure n°22 : Mécanismes néphrotoxiques de l'obésité [44]
- Figure n°23 : LDL-cholestérol : objectifs biologiques/cliniques et traitement [29]
- Figure n°24 : Différents mécanismes néphrotoxiques du tabac [45]
- Figure n°25: Correspondance entre le type d'activité physique et la valeur du MET [68]
- Figure n°26 :Questionnaire de Ricci et Gagnon [33]
- Figure n°27 : Activation des voies de signalisation intracellulaires suite à la fixation de l'angiotensine II sur ses récepteurs AT1 [49]
- Figure n°28 : Mécanismes délétères de l'angiotensine II sur le rein [74]
- Figure n°29 : A. Aspect physiologique de la filtration glomérulaire. B. Effets de différents médicaments sur la pression de filtration [56]
- Figure n°30 : Résultats de l'étude *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* [55]
- Figure n°31 : Médicaments du système rénine angiotensine [54]
- Figure n°32 : Cotransporteur SGLT2 au niveau du TCP [58]

Figure n°33 : Mécanisme probabiliste de l'acidocétose euglycémique chez les patients traités par des inhibiteurs de SGLT2 [75]

Figure n°34 : Tableau récapitulatif des différentes études réalisées sur les inhibiteurs de SGLT2 [77]

Figure n°35 : Réponses par ville au sein de la région Occitanie [61]

Figure n°36 : Zones d'exercice

Figure n°37 : Expérience des pharmaciens ayant répondu

Figure n°38 : Évaluation du nombre de patients diabétiques hypertendus au sein des officines interrogées

Figure n°39 : Nombre de pharmaciens contrôlant le carnet des patients diabétiques au moment de la délivrance

Figure n°40 : Fréquence de prescription des inhibiteurs de SGLT2 à l'officine

Figure n°41 : Vérification par le pharmacien de la bonne mesure tensionnelle par les patients (règle des 3R)

Figure n°42 : Relevé d'automesure tensionnelle [64]

Figure n°43 : Règles hygiéno-diététiques abordées par le pharmacien

Figure n°44 : Présence de la valeur du DFG sur les ordonnances

Figure n°45 : Risque de progression de l'atteinte rénale chronique [59]

Figure n°46 : Pharmaciens ayant déjà réalisés une adaptation de posologie

Figure n°47 : Nombre de pharmaciens utilisant des logiciels pour l'adaptation de posologies

Figure n°48 : Vérification des antécédents néphrologiques lors de la délivrance de médicaments potentiellement néphrotoxiques

Figure n°49 : Principaux médicaments responsables de néphrotoxicité [13]

Figure n°50 : Fiche mémo de néphroprotection

Liste des Tableaux

Tableau n°1 : Albuminurie [19]

Tableau n°2 : Évolution du DFG et de l'albuminurie chez les différents groupe de patients (P value $<10^{-6}$) [34]

Tableau n°3 : Classification du statut pondéral en fonction de l'IMC [46]

Tableau n°4 : AMM des médicaments inhibiteurs de SGLT2[67]

Tableau n°5 : Ajustement de la posologie en fonction du profil du patient [57]

Tableau n°6 : Résultats de l'étude EMPA-REG [59] [70]

Tableau n°7 : Résultats de l'étude CANVAS [59] [70]

Tableau n°8 : Taux de réponse au questionnaire

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association
ADH : Hormone antidiurétique
AGE : Produits de glycations avancées
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
CPTI : Carnitine palmitoyltransférase I
DAG : Diacylglycérol DAG
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
EI : Effets indésirables
eNOS : Isoforme endothéliale de la synthase d'oxyde nitrique
HAS : Haute autorité de santé
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDF : International Diabetes Federation
IMC : Indice de masse corporelle
IRC : Insuffisance rénale chronique
MET : Metabolic Equivalent of Task
MRC : Maladie rénale chronique
NF- κ B : nuclear factor-kappa bêta
NO : Oxyde nitrique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Pression artérielle
PLA2 : Phospholipase A2
PLC : Phospholipase C
PLD : Phospholipase D
PNF : pression nette de filtration
PTH : Parathormone
RAA : Rénine-angiotensine-aldostérone RAA
TC : Tube collecteur
TCD : Tube contournée distal
TCP : Tube contournée proximal

INTRODUCTION

Les reins sont des organes essentiels au bon fonctionnement de notre organisme, il est donc essentiel de les protéger. En effet, de nombreuses maladies, substances et médicaments peuvent les endommager.

Les patients diabétiques et/ou hypertendus représentent la moitié des patients ayant une maladie rénale chronique. Chez certains patients, la maladie rénale chronique peut évoluer vers le stade terminal où il sera nécessaire d'effectuer des dialyses afin d'épurer l'organisme de nombreux déchets en attendant de recevoir une potentielle greffe. Lorsque les patients atteignent le stade terminal, le risque de mortalité est accru.

C'est lors de mon stage d'externat au sein du service de néphrologie 31 à l'hôpital Rangueil que m'est venue l'idée et l'envie d'effectuer ma thèse sur la néphroprotection. Cette idée a été confortée lors de rencontres avec ce type de patients au sein de l'officine où je travaille. En effet, les patients diabétiques et/ou hypertendus représentent une grande proportion des patients franchissant la porte de nos officines chaque jour.

La néphroprotection est la mise en place d'un ensemble de mesures à différents niveaux permettant de protéger les fonctions rénales du patient et d'ainsi diminuer le risque de mortalité et de greffe chez ces patients.

Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle central dans la néphroprotection de ses patients diabétiques :

- En vérifiant avec eux la bonne réalisation du contrôle de leur équilibre glycémique ;
- En vérifiant qu'un auto-contrôle tensionnel est effectué régulièrement et que le patient sait le réaliser ;
- En donnant des conseils hygiéno-diététiques concernant l'activité physique, l'alimentation et l'aide au sevrage tabagique ;
- En ayant un regard critique vis-à-vis de l'automédication et en sensibilisant le patient au risque néphrotoxique de certains médicaments ;
- En effectuant, avec l'accord du médecin des adaptations de posologie en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) pour certains traitements.

Afin d'évaluer la fréquence de ces pratiques, nous avons effectué une enquête auprès d'une centaine d'officine de la région Occitanie, dont les résultats sont présentés dans cette thèse

après une première partie bibliographique revenant sur la nécessité et les modalités de néphroprotection chez le patient diabétique hypertendu.

I-Physiologie rénale

Nous possédons deux reins qui sont essentiels au fonctionnement de notre organisme. Ils mesurent environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur.[1] Ces organes jouent un rôle central dans l'élaboration de l'urine, la réabsorption/sécrétion d'éléments, la synthèse de certains facteurs mais permettent aussi de filtrer de nombreux déchets de notre organisme.

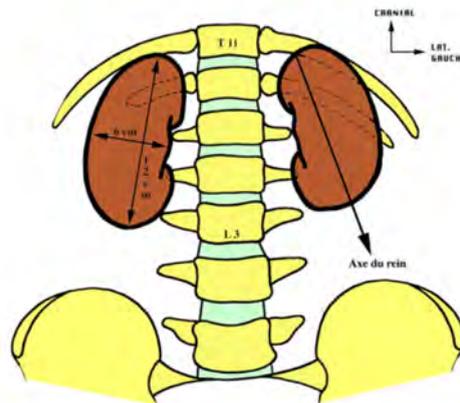


Figure n°1 : Anatomie rénale [2]

Ils sont orientés en caudal et latéral. Le rein droit descend plus bas que le rein gauche car il va de T11 jusqu'au processus transverse de L3 tandis que le rein gauche va lui de T11 au bord supérieur de L3. [2] Au niveau anatomique le rein est constitué d'une enveloppe externe, la capsule. Fait suite le parenchyme rénal dans lequel nous retrouvons tous les segments du néphron. Enfin, les calices récoltent l'urine pour l'amener jusqu'au bassinet où celui-ci la verse dans l'uretère qui s'abouche à la vessie où est stockée l'urine. [1]

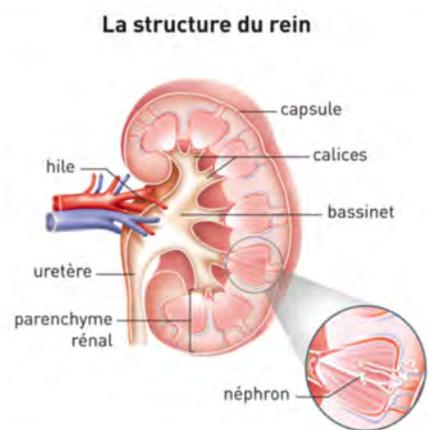


Figure n°2 : Coupe transversale rénale [1]

A- Principales fonctions rénales

Le rein joue un rôle essentiel dans l'organisme notamment avec ses capacités de réabsorption, il régule la quantité d'eau mais aussi des sels minéraux. Il permet également un rôle épurateur en éliminant les déchets azotés endogènes de type urée et créatinine ainsi que les xénobiotiques [11].

Ce dernier permet également de maintenir d'autres grands équilibres de l'organisme tels que l'équilibre acido basique car le rein a la capacité de mettre en place des mécanismes en cas d'acidose ou d'alcalose.

Le rein régule également la pression artérielle systémique et intra-rénale grâce à la production de rénine et d'angiotensine II.

Au niveau hématologique, il joue une place centrale avec la production d'érythropoïétine (glycoprotéine stimulant l'érythropoïèse et synthétisé à 90% par le rein), facteur indispensable à la synthèse de globules rouges [3]. La production de la forme active de la vitamine D par hydroxylation est aussi un de ses rôles majeurs.

B- Filtration glomérulaire

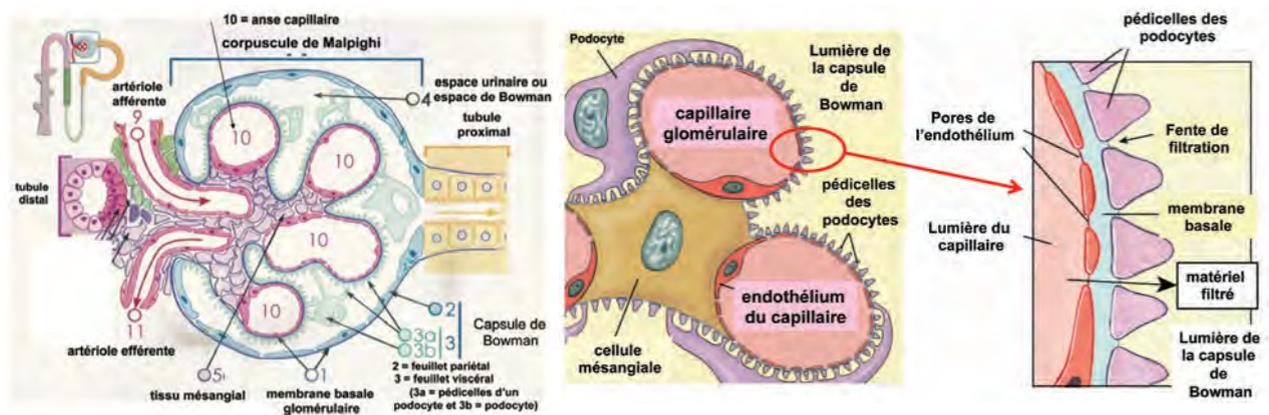


Figure n°3 : Schémas du corpuscule de Malpighi [4]

Le corpuscule de Malpighi va permettre l'ultrafiltration du plasma. Il est constitué par la capsule de Bowman (constituant épithélial) dans lequel se loge le glomérule (constituant vasculaire).

Ce corpuscule est vascularisé par une artériole afférente et une artériole efférente, qui permettent, via des mécanismes de vasoconstriction/vasodilatation, la régulation de la pression hydrostatique intraglomérulaire.

La membrane de filtration glomérulaire est constituée par trois éléments [4] :

- L'endothélium fenestré du capillaire glomérulaire
- La membrane basale
- Les podocytes de la capsule de Bowman

Les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires assurent un rôle dans la tonicité des vaisseaux avec notamment la synthèse d'endothélines (puissant effet vasoconstricteur sur les cellules musculaires lisses) ou de NO (permet une action vasodilatatrice). Elles permettent aussi de former la barrière de filtration ainsi que le transport de certaines molécules plasmatiques [9].

Formant le feuillet viscéral (feuillet interne) de la capsule de Bowman, les podocytes sont des cellules possédant des prolongements cytoplasmiques appelés pédicelles. Les pédicelles de podocytes voisins ne se touchent pas (espace de 25 nm environ), ils sont reliés entre eux par une structure membranaire. Cet espace est maintenu également par la charge négative des pédicelles qui forment la fente de filtration. Cette dernière est indispensable à la filtration de l'ultrafiltrat et joue un rôle indispensable dans sa sélectivité, également dépendante de la taille des molécules [9] [10].

Les cellules mésangiales (font partie de l'appareil juxtaglomérulaire) sont riches en éléments contractiles qui leur confèrent une ressemblance aux cellules musculaires lisses. Ces éléments contractiles leur permettant de se contracter et de réguler la filtration *via* le diamètre des capillaires. Ces cellules régulent également la barrière de filtration glomérulaire via leur capacité à synthétiser (et à dégrader) la matrice extracellulaire entraînant un épaissement de la membrane basale glomérulaire diminuant la filtration. Les cellules mésangiales et la matrice extracellulaire constituent le mésangium.

Le sang exerce de manière constante, sur la paroi du capillaire glomérulaire, une action de pression hydrostatique d'environ 55 mm Hg. La pression hydrostatique de l'urine dans la capsule de Bowman est d'environ 15 mmHg [4].

La pression oncotique est la pression osmotique due à des protéines : elle permet de retenir l'eau et les solutés dans un même compartiment. La pression oncotique de la capsule de Bowman est d'environ 30 mmHg.

La pression nette de filtration (PNF) est donc le différentiel entre la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire et la somme de la pression oncotique intra capillaire et de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman [4].

Calcul de la pression nette de filtration :

$PNF = (\text{Pression hydrostatique} - \text{Pression oncotique capillaires}) - \text{Pression Hydrostatique urinaire}$.

Par conséquent, chacune des modifications de pression d'un compartiment entraîne des conséquences au niveau du débit de filtration glomérulaire.

Le coefficient d'ultrafiltration (Kf) est très important dans l'ultrafiltration. Ce coefficient permet de déterminer la filtration selon le gradient de pression. En effet, ce dernier dépend de la taille du lit vasculaire (sa taille peut se moduler en fonction de la contraction des cellules mésangiales) ainsi que la perméabilité hydrique de la barrière glomérulaire. Une variation du DFG peut également avoir lieu en fonction de la contraction des artérioles rénales afférentes ou efférentes. En effet, lors d'une vasoconstriction de l'artériole afférente, cela entraîne une diminution de la pression hydrostatique et par conséquent une diminution du DFG. À l'inverse, une vasoconstriction de l'artériole efférente augmente la pression hydrostatique capillaire entraînant l'augmentation du DFG [4].

Pour des pressions artérielles comprises entre 80 et 180 mmHg, le DFG est maintenu constant.

En cas d'une augmentation brutale de la pression artérielle, il va se produire un réflexe myogène au niveau de l'artériole afférente entraînant une vasoconstriction afin de maintenir le DFG vers une valeur normale et préserver les capillaires glomérulaires d'une hypertension.

Dans une situation de chute de la volémie, la production d'angiotensine II ainsi que la stimulation du système nerveux sympathique sont responsables d'une vasoconstriction de l'artériole efférente. La production de prostaglandines entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente afin de limiter l'effet de l'angiotensine II. La vasodilatation de l'artériole afférente et la vasoconstriction de l'artériole efférente ont pour conséquence une augmentation du DFG [4].

C- Les tubules

Les tubules jouent un rôle essentiel dans la transformation de la pré-urine arrivant dans la capsule de Bowman en urine définitive. Cette transformation est réalisée tout au long des diverses parties anatomiques qui constituent les tubules tels que : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal ainsi que le tube collecteur.

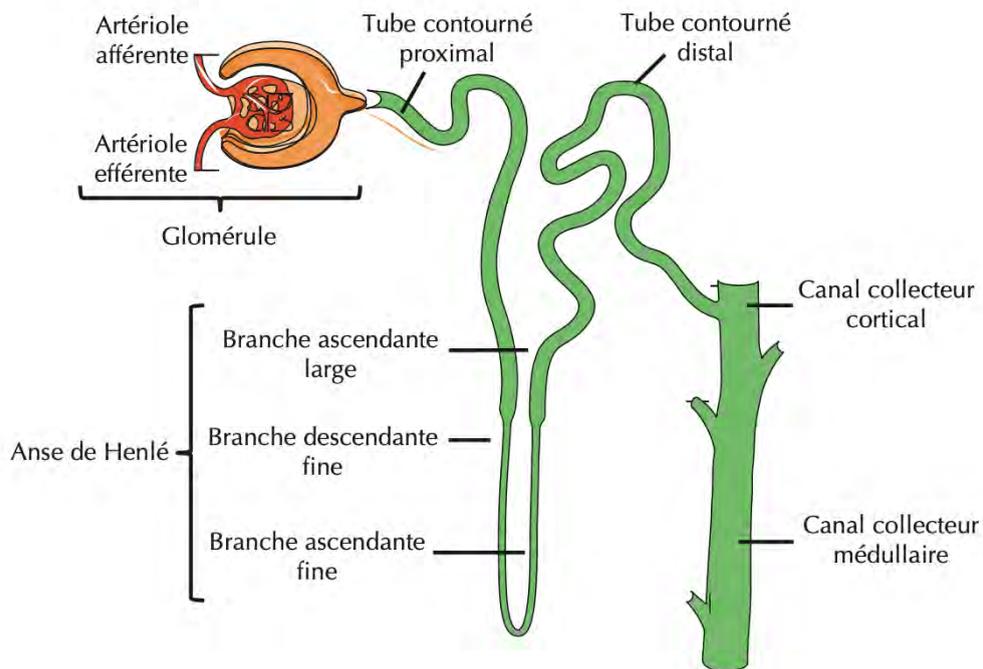


Figure n°4 : Anatomie des différents segments du néphron [3]

1-Présentation des fonctions de réabsorption/sécrétion

1.a. Le tube contourné proximal

Le tube contourné proximal est un des éléments majeurs du néphron, il est le site de réabsorption de masse. En effet, il est responsable de la réabsorption totale de glucose, d'acides aminés et des protéines de bas poids moléculaires. Il est également capable de réabsorber certains ions comme le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium mais aussi les bicarbonates qui jouent un rôle essentiel dans l'équilibre acido-basique de notre organisme.

La réabsorption du glucose (figure 5) fait intervenir essentiellement les co-transporteurs SGLT2/Na⁺ permettant ainsi le passage du glucose du pôle apical cellulaire au cytoplasme grâce au gradient électrochimique du Na⁺. Au niveau du pôle basal, le transporteur GLUT2 permet le transport facilité du glucose [4]. Cependant, la réabsorption du glucose peut ne pas être totale si la glycémie dépasse 11 mmol/L car GLUT2 est un transporteur saturable [5]. Le glucose est une substance osmotiquement active, donc s'il est présent au niveau du fluide tubulaire, la pression osmotique va augmenter, réduisant la différence de pression osmotique avec l'interstitium, ce qui limite la réabsorption d'eau et augmente la diurèse. Les patients diabétiques ayant une glycémie supérieure à 11 mmol/L présentent donc un syndrome polyuro-polydipsique. Dans certaines conditions (par exemple lors d'une grossesse) la glycosurie apparaît avec un seuil glycémique abaissé résultant d'une augmentation de la filtration glomérulaire [72]. A contrario, chez la personne porteuse d'une insuffisance rénale chronique qui possède une filtration glomérulaire réduite le seuil glycémique est augmenté [72].

La réabsorption des acides aminés est presque totale. Elle est effectuée par de nombreux mécanismes tels que le gradient d'autres AA, un co-transporteur avec le Na⁺, mais aussi *via* le gradient électrochimique des H⁺[4].

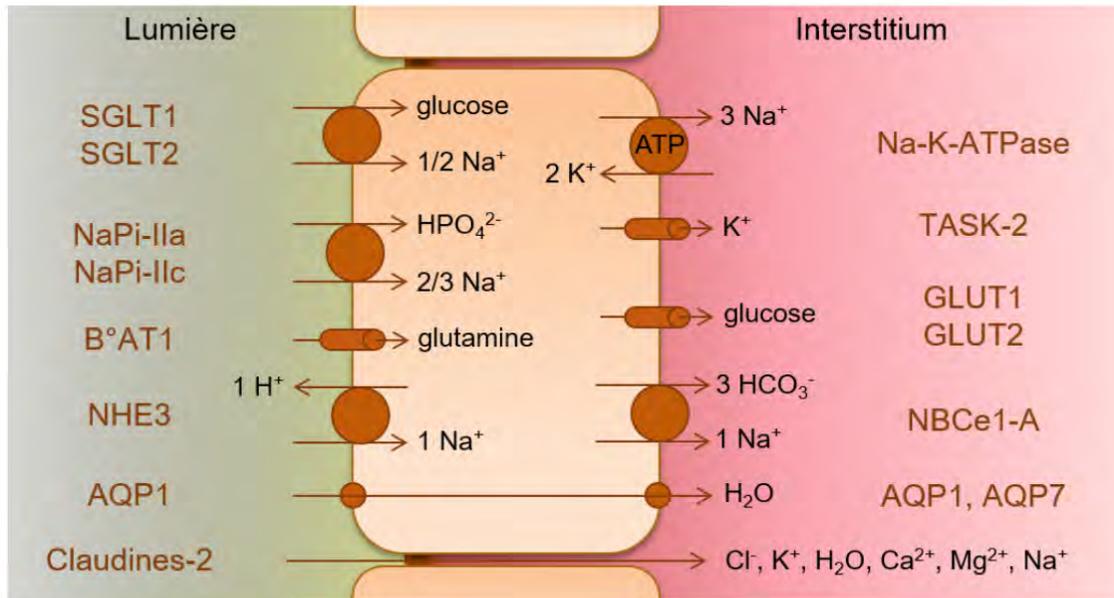


Figure n°5 : Schéma des transporteurs permettant différentes réabsorption au sein du TCP [6]

La réabsorption de bicarbonates dans le TCP avoisine les 90%. [5] Le mécanisme commence par le transport d'un ion H^+ de la cellule tubulaire en direction de la lumière tubulaire par un transporteur antiport permettant l'entrée d'un Na^+ contre la sortie d'un ion H^+ (figure 6). Une fois, dans la lumière tubulaire, les ions H^+ se combinent avec les ions bicarbonates formant ainsi une molécule d'acide carbonique. [4]

Étant assez instable, cette acide carbonique va très rapidement se désintégrer en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Cette molécule de CO_2 va diffuser librement au travers de la membrane et pénétrer dans la cellule tubulaire où elle va se coupler avec une molécule d' H_2O sous l'action de l'anhydrase carbonique pour former une molécule d'acide carbonique qui se dissocie cette fois en ions H^+ et ion bicarbonate. Cet ion H^+ va être excrété par l'antiport Na^+/H^+ décrit précédemment tandis que l'ion bicarbonate va être réabsorbé grâce à un cotransporteur situé dans la membrane basolatérale permettant le transport de 3 ions HCO_3^- et d'un ion Na^+ . Ce transporteur est saturable.

Cette réabsorption de bicarbonates joue un rôle essentiel dans l'équilibre acido-basique de tout notre organisme.

Dans ce tube contourné proximal la réabsorption de Ca^{2+} est permise et favorisée par le gradient électrochimique des électrolytes.

La réabsorption du phosphate se fait également dans le TCP grâce à un cotransporteur Na^+ /Phosphate régulé par la parathormone (PTH) [3].

Les cellules du TCP possèdent la faculté de pouvoir réabsorber des protéines *via* une endocytose [3].

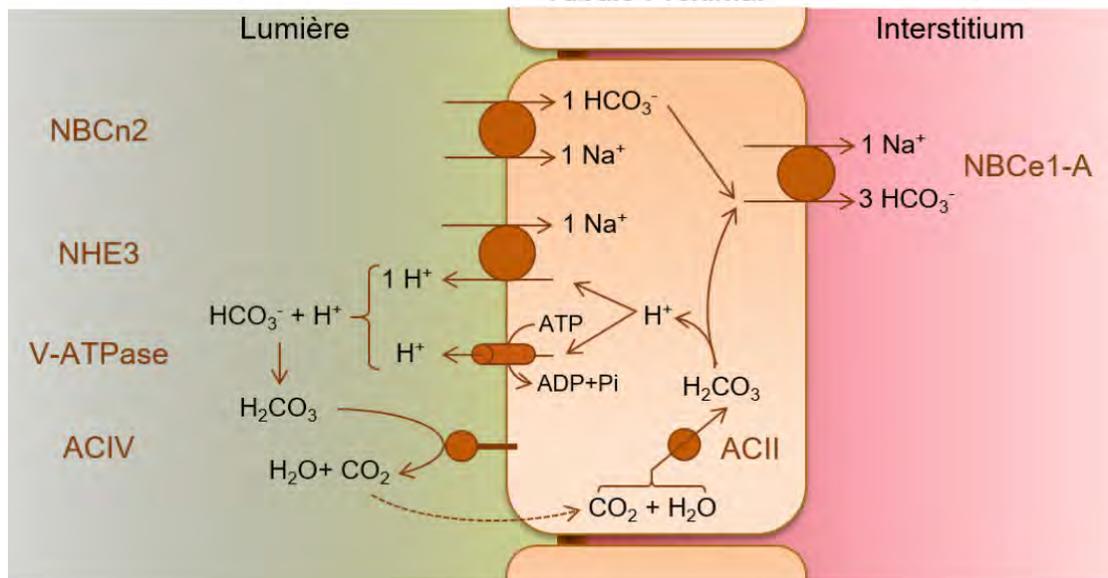


Figure n°6 : Mécanisme de réabsorption des bicarbonates au niveau du TCP [6]

1.b. L'anse de Henlé

L'anse de Henlé ressemble à une épingle à cheveux. Elle est constituée d'une branche fine descendante et d'une branche ascendante dans un premier temps fine puis large. Elle s'enfonce profondément dans la médulla rénale et permet un découplage de la réabsorption d'électrolytes et de celle de l'eau.

La branche fine descendante est perméable à l'eau de par la présence d'aquaporines 1 mais imperméable aux électrolytes puisqu'elle ne possède pas de transporteurs spécifiques. Il en résulte une augmentation progressive de l'osmolarité (appelé gradient cortico-médullaire) causée par les transferts d'eau de la lumière tubulaire vers l'interstitium [4].

Contrairement à la branche descendante, la branche ascendante est imperméable à l'eau mais perméable aux électrolytes. Il existe à ce niveau un transporteur Na-K-2Cl (NKCC2) (situé au pôle apical). Ce transporteur va permettre de faire rentrer 1 Na^+ , 1 K^+ et 2 Cl^- dans l'anse large

ascendante grâce au gradient de concentration entretenu par la pompe Na/K ATPase qui permet, moyennant la consommation de 2 molécules d'ATP, de sécréter 3 ions Na^+ contre l'entrée de 2 ions K^+ .

La branche ascendante permet également une réabsorption de calcium (20% environ) et de magnésium (55% environ) par des protéines présentes en paracellulaires appelées Paracelline-1. Le passage paracellulaire de ces cations divalents est rendu possible par le gradient généré par la pompe NKCC2 et positivant la lumière du néphron [7].

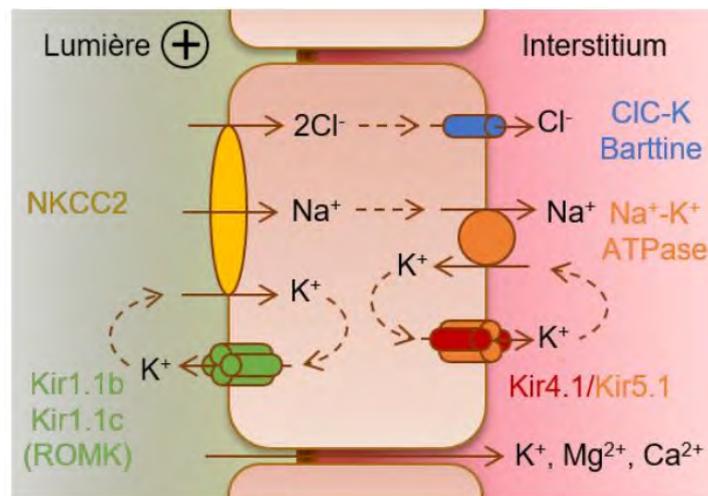


Figure n°7 : Schéma de la branche ascendante large située au niveau de l'anse de Henlé [6]

Il existe une régulation possible de ce flux paracellulaire par les récepteurs au calcium exprimés au niveau de la membrane basale. En cas d'augmentation locale du calcium sanguin, ces récepteurs vont inhiber le canal K^+ et donc l'activité du co-transporteur NKCC2. Il en résulte une diminution du gradient et donc du passage paracellulaire des cations divalents [4].

1.c. Le tube contourné distal

Le tube contourné distal (TCD) est positionné dans le cortex et fait suite à la branche large ascendante de l'anse de Henlé. Cette division du néphron permet la réabsorption de sodium, de chlore et de calcium, cependant, elle est imperméable à l'eau.

Au sein du TCD, le calcium y est aussi réabsorbé, à hauteur de 10 à 15%. Sa réabsorption est permise par le transporteur TRPV5 (expression du récepteur finement régulé par la vitamine D3 active ainsi que la PTH). [4]

1.d. Le tube collecteur

La réabsorption au niveau du TCP et l'anse de Henlé s'effectue sans régulation hormonale. *A contrario*, le tube distal (TD) et le tube collecteur (TC) sont les sites d'ajustement de la réabsorption d'eau et d'électrolytes sous l'influence hormonale.

Faisant suite au TD, le tube collecteur (également appelé tube de Bellini) est composé de deux types cellulaires : les cellules principales et les cellules intercalaires (deux sous types existent les cellules de type A et B). Ce TC va être le site d'action de l'aldostérone et de l'ADH, mais va aussi jouer un rôle dans la mise en place des mécanismes correcteurs lorsqu'il y a une acidose ou une alcalose. La réabsorption de sodium est assurée dans ce TC grâce au canal épithélial ENac (canal sodium).

L'ENac est situé au niveau du pôle apical des cellules principales et assure l'entrée du sodium par un gradient électrochimique favorable. Cette entrée est couplée à une sortie du K^+ . [3]

L'aldostérone est une hormone produite par les glandes surrénales. Elle interagit avec son récepteur cytoplasmique qui va se dimériser et rentrer dans le noyau afin de réguler la transcription de gènes clefs. Elle va agir au niveau des cellules principales dans le dernier tiers du tube distal et la portion corticale du CC.

Cette hormone contrôle la réabsorption de sodium, la sécrétion de potassium, une augmentation de l'activité de la Na/K ATPase qui va être induite par l'augmentation du sodium intracellulaire ainsi que par la transcription de gènes cibles de ce récepteur. [8]

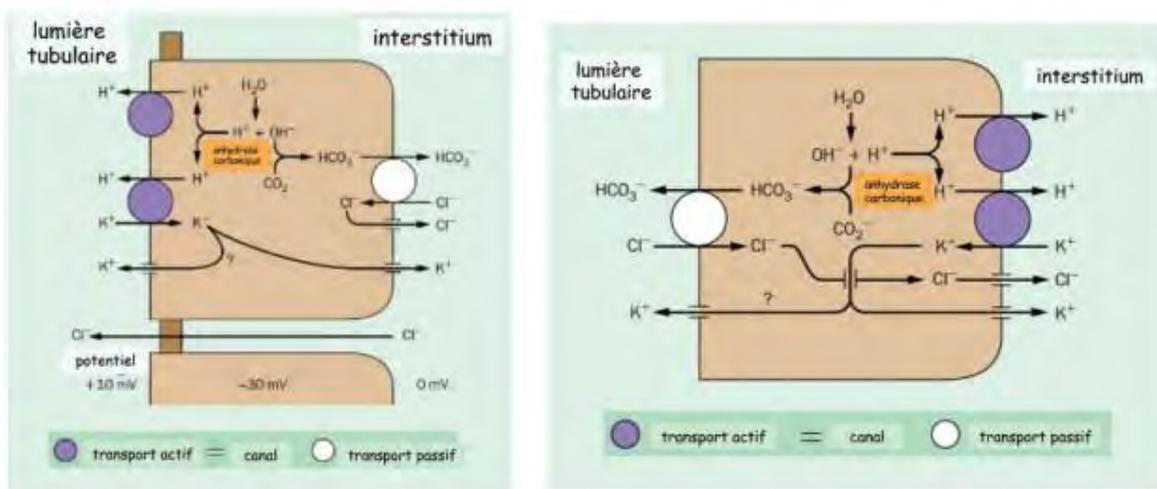
Elle régule également l'expression du canal épithélial ENac. [4]

L'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine est synthétisée au niveau de l'hypothalamus et sécrétée par la post-hypophyse. Elle permet de réguler la perméabilité à l'eau au niveau du TC.

En se fixant sur son récepteur V2, l'ADH va permettre l'adressage des aquaporines 2 (AQP2) au pôle apical cellulaire afin de favoriser la réabsorption d'eau. [3]

La sécrétion d'ADH est stimulée par la diminution de la pression artérielle (PA) et de la volémie (détectée par la présence de barorécepteurs dans la crosse de l'aorte) ainsi que par l'augmentation de l'osmolarité plasmatique (seuil : environ 280 mOsm/L) [4].

Les cellules intercalaires du tube collecteur jouent un rôle essentiel dans la fine régulation des équilibres acido-basique. Leur cytoplasme est enrichi en anhydrase carbonique (voir précédemment son rôle). Les cellules intercalaires de type A vont intervenir en cas d'acidose par le biais d'une réabsorption de HCO_3^- et une sécrétion de H^+ tandis que les cellules de type B vont, en cas d'alcalose, agir par une réabsorption de H^+ et une sécrétion de HCO_3^- [3].



Cellules intercalaires de type A

Cellules intercalaires de type B

Figure n°8 : Cellules intercalaires A (à gauche) et B (à droite) [4]

II-Néphropathie diabétique

A- Définition et principales causes de l'insuffisance rénale chronique

Une néphropathie chronique est une affection du rein entraînant une perte progressive et irréversible du capital néphronique. Elle se caractérise par des signes d'atteinte rénale (anomalie anatomique, présence de sang ou protéines dans les urines) et/ou baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Le DFG normal est supérieur à 90 mL/min/1,73m². À partir d'un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m² on parle d'insuffisance rénale. Un DFG inférieur à 15 mL/min/1,73m² signifie que la fonction rénale seule ne suffit plus et qu'il faut donc pratiquer une dialyse et commencer à espérer recevoir une greffe rénale.

Stade	DFGe (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Figure n°9 : Stade de MRC en fonction du DFG [79]

En France, en 2019, 11 437 patients ont bénéficié d'un traitement (greffe ou dialyse) pour insuffisance chronique terminale. Le sex-ratio homme/femme de cette étude était de 2 avec un âge médian de 70,6 ans. Cette pathologie est donc plus fréquente chez les personnes de sexe masculin [14]. Pour information le taux de survie à 5 ans chez un patient diabétique greffé est de 60% contre 2% chez le patient diabétique dialysé [12]. L'incidence d'insuffisance rénale chronique terminale liée au diabète augmente d'autant plus si c'est un pays développé.

Les causes d'IRC sont nombreuses mais les deux pathologies les plus fréquemment mises en cause sont le diabète et l'HTA, qui se retrouvent le plus fréquemment associées. Elles représentent à elles deux près de 47% des étiologies de l'IRC.

	n	%	Taux brut	Intervalle de confiance à 95% du taux brut
Glomérulonéphrite primitive	1 241	10,9	18	[17- 19]
Pyélonéphrite	479	4,2	7	[6- 8]
Polykystose	659	5,8	10	[9- 10]
Néphropathie diabétique	2 627	23,0	39	[37- 40]
Hypertension ou vasculaire	2 781	24,3	41	[40- 43]
Autre	1 622	14,2	24	[23- 25]
Inconnu	2 028	17,7	30	[29- 31]

NB : 0 néphropathies manquantes

Figure n°10 : Répartition (France,2019) des principales causes de néphropathies (par million d'habitants) [14]

En France, en 2020, près de 5,3% de la population soit plus de 3,5 millions de patients étaient traités par un médicament pour le diabète [24].

Il y avait en 2021 environ 537 millions de personnes atteintes de diabète avec un prévisionnel en 2045 estimé à 784 millions (représente environ 10 % de la population mondiale). C'est donc une pathologie qui touche de plus en plus de personnes [15].

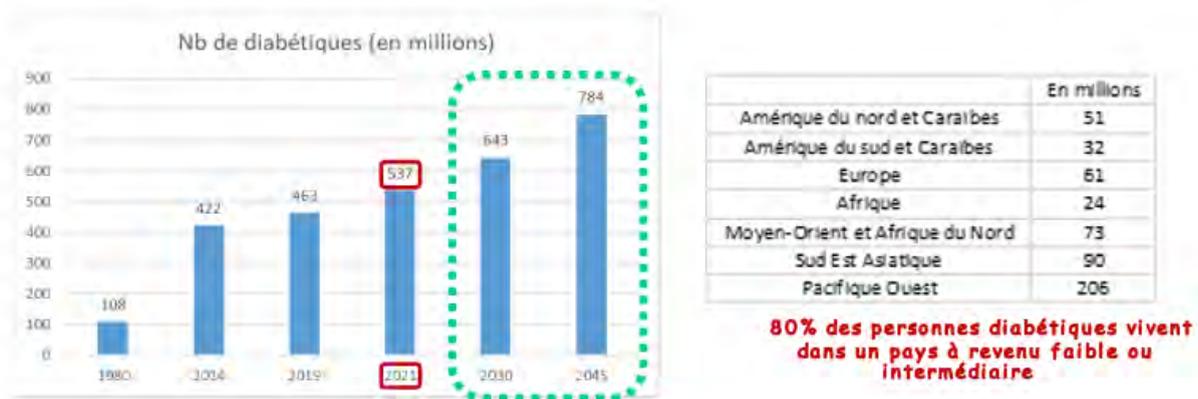


Figure n°11 : Le diabète dans le monde en 2021 [80]

Lors de l'année 2018, ont été recensés au niveau national 14 millions d'hypertendus. L'étude ESTEBAN (réalisé par Santé Publique France) englobant 2169 patients (tous âgés de 18 à 74 ans) a mis en évidence une HTA chez 30,6% de l'échantillon (36,5 % chez les hommes contre 25,1 % chez les femmes). Au niveau mondial l'hypertension artérielle est présente chez environ 1,4 milliard de personnes. C'est un chiffre considérable qui montre l'importance de cette pathologie [23].

Comme le diabète, l'hypertension artérielle doit être traitée et équilibrée afin de limiter les risques d'IRC.

Le régime alimentaire est également impliqué car les dyslipidémies ainsi qu'un excès de consommation de protéines et de sels sont des facteurs de risques de développer une néphropathie. Les antécédents familiaux ainsi que certains polymorphismes du système rénine angiotensine en sont des causes. Certaines ethnies telles que les Mexicains, les Polynésiens, les Indiens sont à risque de développer la maladie. La prise de certains médicaments néphrotoxiques au cours ou au long cours (tels que les AINS par exemple) favorise l'apparition de néphropathie [12].

La formation de ces AGE va perturber la capacité de certains constituants protéiques à s'assembler de manière tridimensionnelle et donc induire une certaine fragilité mais aussi une modification de leurs propriétés physico-chimiques [9].

Cette fixation peut également entraîner une augmentation de la matrice extracellulaire due à la prolifération des cellules mésangiales (et donc une diminution du DFG voir précédemment) [12].

La formation de ces AGEs entre dans le mécanisme physiopathologique de la néphropathie diabétique. Inhiber ces derniers, afin de les empêcher d'effectuer leurs effets néfastes semble être pertinent. La Pimagédine a donc été développée dans le but de les inhiber. Lors des essais cliniques, cette dernière avait démontré des résultats plutôt prometteurs sur des modèles animaux. Cependant, lors de deux essais cliniques multicentriques, il est apparu de nombreux effets secondaires chez certains patients de type glomérulonéphrite (affection du rein due à une atteinte inflammatoire des glomérules).

La Pyridoxamine (forme naturelle de la vitamine B6) est aussi un inhibiteur de la formation des AGEs. Elle serait mieux tolérée par les patients, cependant, aucun effet bénéfique sur la fonction rénale n'a pour le moment été rapporté [16].

Lors de la néphropathie diabétique, on assiste à un dérèglement des cellules endothéliales avec une augmentation de la production de NO (oxyde nitrique) par l'eNOS (isoforme endothéliale de la synthase d'oxyde nitrique). La vasodilatation qui en résulte au niveau des artérioles afférentes entraîne une hyperfiltration caractéristique du premier stade de la néphropathie diabétique. Ce n'est qu'ensuite, qu'au fur et à mesure, le DFG va tendre à diminuer [16].

Il apparaît également une microalbuminurie (entre 30 et 300 mg d'albumine/g créatinine) qui deviendra avec l'atteinte rénale une macroalbuminémie. La microalbuminurie est toxique, c'est une conséquence de la néphropathie diabétique que l'on vise à faire disparaître en abaissant la pression de filtration glomérulaire.

Lors de la néphropathie diabétique, il y a production de facteurs de croissance comme le VEGF, de cytokines tels que le TGF- β mais également du facteur NF-kB (facteur jouant un rôle dans la transcription de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire).

Nous retrouvons également une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) qui va augmenter la perméabilité capillaire et induire une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG).

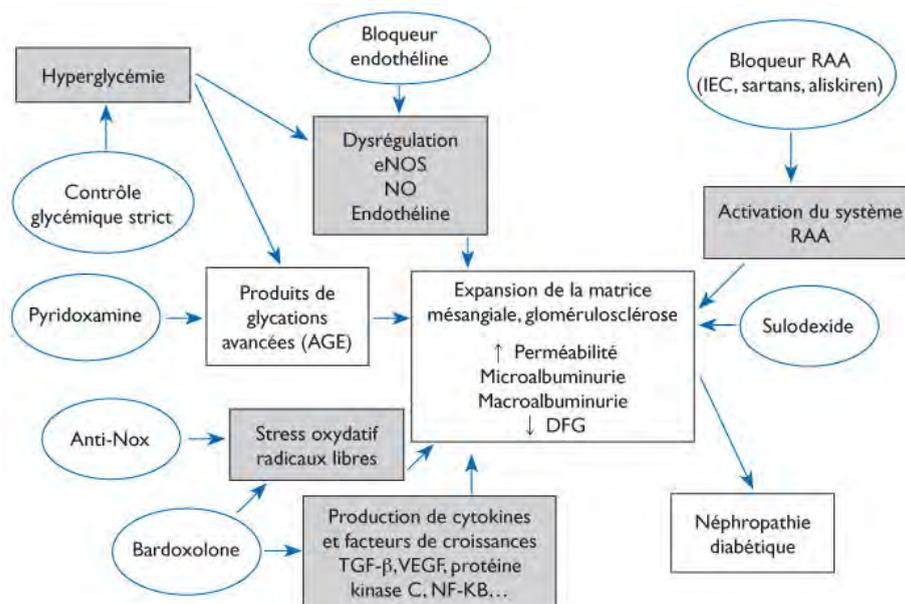


Figure n°13 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique et cibles thérapeutiques potentielles [16]

2- Stades évolutifs de la néphropathie diabétique

L'évolution de la néphropathie diabétique est caractérisée en 5 stades selon des critères cliniques, biologiques mais aussi histologiques.

Tout d'abord, lors du premier stade, apparaît une hypertrophie rénale ainsi qu'une hyperfiltration (augmentation du DFG de plus de 20%). Cependant il n'y a pas de protéinurie ni de modification de la pression artérielle (PA) à ce stade.

Le deuxième stade est silencieux c'est-à-dire sans traduction clinique. Ce dernier dure environ 2 à 5 ans mais les lésions au niveau rénal continuent de s'aggraver notamment avec un épaississement de la membrane basale.

L'aspect histologique des stades 1 et 2 montre une hypertrophie glomérulaire sans modifications morphologiques majeures (figure 14) [21].

Lors du troisième stade (environ 5-10 ans après le premier stade), peut apparaître une néphropathie débutante avec une microalbuminurie accompagnée d'une pression artérielle normale ou haute.

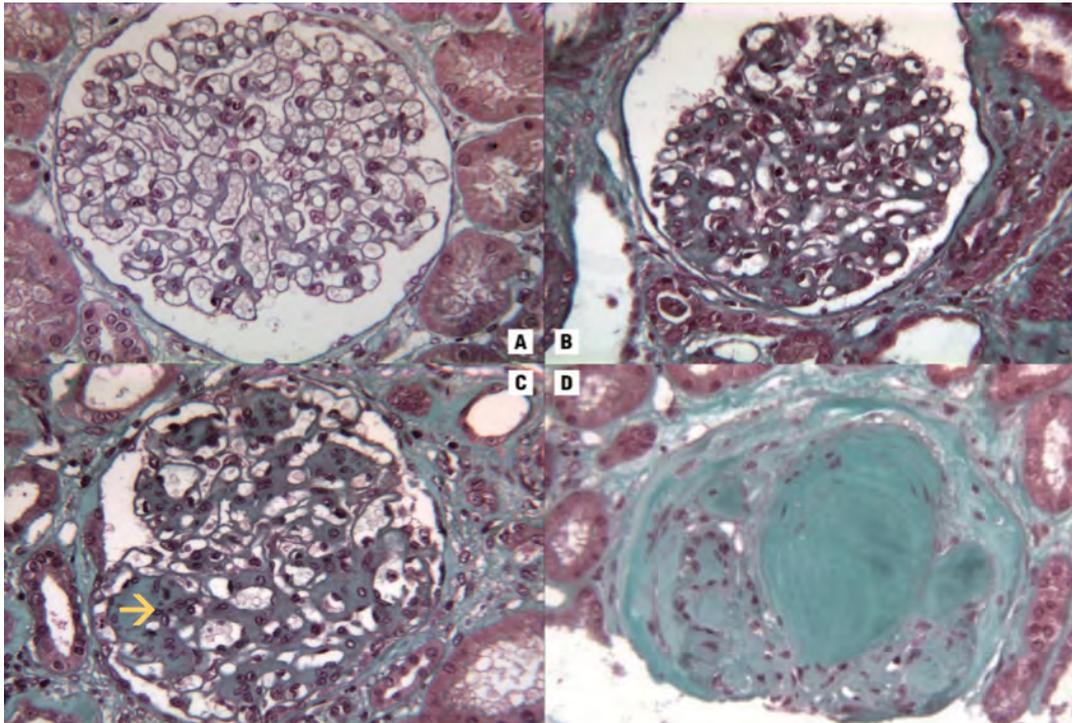
D'un point de vue histologique, ce troisième stade est marqué par le début de l'expansion mésangiale diffuse (figure 14) [21].

Le quatrième stade est marqué par une néphropathie avérée avec une progression de l'insuffisance rénale (diminution du DFG). Il y a également une forte élévation de la pression artérielle chez les patients ainsi qu'une albuminurie > 300 mg/g de créatinine. Chez certains patients peut apparaître un syndrome néphrotique impur. D'importants changements surviennent dans l'analyse des coupes histologiques du glomérule avec la formation de nodules extracellulaires (appelés nodule de Kimmelstiel-Wilson), un épaissement des membranes basales avec une diminution de la surface des capillaires ainsi que la poursuite de l'expansion mésangiale. Toutes ces modifications morphologiques conduisent à une hyalinose artériolaire (ensemble de lésions histologiques des glomérules rénaux) (figure 14) [21] et une diminution de la surface de filtration fonctionnelle.

Le cinquième et dernier stade, se qualifie par une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73m²) avec une nécessité de dialyse ou de transplantation rénale [20]. Ces altérations fonctionnelles s'expliquent par des lésions organiques (visibles en coupe histologique) de type sclérose glomérulaire et interstitielle avec une destruction progressive des tubules ainsi que des glomérules.

1	Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie (gros reins) • Hyperfonction (hyperfiltration glomérulaire)
2	2-5 ans	Silencieux
3	5-10 ans	Néphropathie débutante <ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 heures) • Pression artérielle normale-haute
4	10-20 ans	Néphropathie avérée <ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 heures) • HTA chez 75 % des patients • Syndrome néphrotique (SN) dans 10 % des cas • Progression de l'insuffisance rénale
5	> 20 ans	Insuffisance rénale terminale <ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (± pancréatique)

Figure n°14 : Stades évolutifs de néphropathies [21]



A : Glomérule d'aspect normal; B : Expansion mésangiale (sans nodule visible) retrouvé lors du stade II ; C : Sclérose nodulaire (stade III) ; D : Glomérulosclérose globale corrélé à un stade IV

Figure n°15 : Corrélation anatomo histologique des stades évolutifs de néphropathies [21]

C- Dépistage et diagnostic de la néphropathie diabétique

Comme toutes les IRC, la néphropathie diabétique est une maladie cliniquement silencieuse. Sa gravité justifie son dépistage et son diagnostic chez les patients diabétiques, ces derniers s'appuyant essentiellement sur la biologie et l'imagerie rénale.

Selon la HAS, il est recommandé de réaliser chez les personnes à risque (rappelons que les diabétiques sont à risque élevé), un dosage annuel de la créatinine assorti de l'estimation du DFG par la formule du CKD-EPI, ainsi que du rapport albuminurie/créatininurie [13].

Selon les recommandations, il faut débuter la surveillance de l'albuminurie dès le diagnostic de DT2 (pathologie silencieuse) car il est possible d'avoir une microalbuminurie dès le diagnostic. En revanche pour le DT1, il est préconisé de débuter la surveillance rénale environ 5 ans après le diagnostic [16].

Ces bandelettes permettent une mesure semi-quantitative de plusieurs paramètres tels que la cétonurie, pH, nitrites etc...

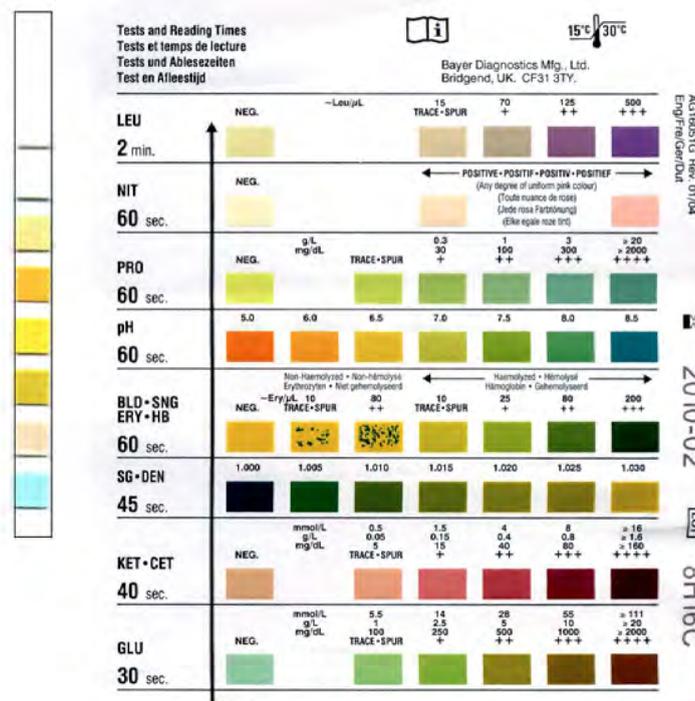


Figure n°16 : Bandelettes réactives diabétiques [73]

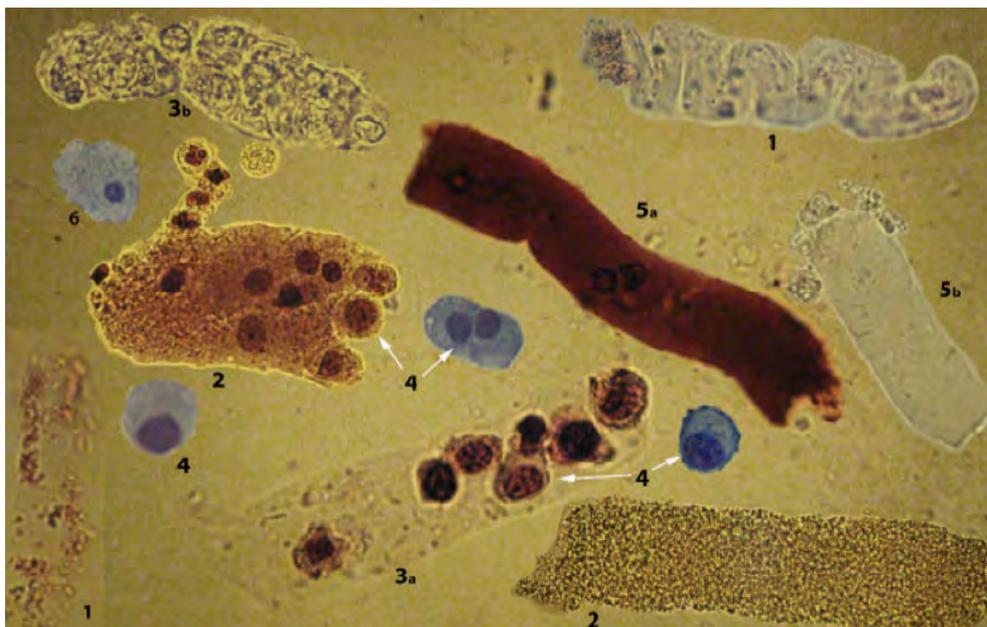
Définition	Albuminurie (mg/24 heures ou mg/g de créatinine)
Albuminurie normale	<30
Microalbuminurie	30-300
Macroalbuminurie ou protéinurie	> 300

Tableau n°1 : Albuminurie [19]

L'albumine est une protéine de poids moléculaire de 67 kDa. De par son poids moléculaire ainsi que son abondance au niveau plasmatique, l'albumine est la première protéine à passer en cas d'atteinte rénale. Les bandelettes urinaires ne permettent pas la détection de la microalbuminurie, elles permettent seulement la détection de la protéinurie. L'auto-dépistage de la microalbuminurie est donc impossible chez le patient diabétique, il faut donc aller en

laboratoire d'analyses médicales afin de détecter cette dernière. En laboratoire, il existe deux méthodes de dosage de l'albuminurie, la première est le recueil des urines 24 heures, cependant, cette méthode est difficilement réalisable et il est compliqué de les recueillir dans leur ensemble. Par conséquent le dosage de la microalbuminurie par méthode immunologique (anticorps dirigé contre l'albumine) est la méthode de référence car cette dernière est plus sensible et permet de quantifier avec fiabilité l'albuminurie [71].

L'étude des sédiments urinaires est également un élément intéressant dans le diagnostic des néphropathies. La présence de cylindres ou de cristaux témoigne d'un problème sans plus de spécification, on les observe souvent en présence d'insuffisance rénale [69]. Au sein de la figure numéro 16, les éléments retrouvés dans le sédiment urinaire sont non spécifiques mais compatibles avec une néphropathie [69].



1. Cylindres hyalins; 2. Cylindres granuleux; 3. Cylindres cellulaires (3a : bleu de toluidine, 3b : sans coloration); 4. Cellules tubulaires (coloration de Wright et bleu de toluidine); 5. Cylindres cireux (5a- Sternheimer-Malbin 5b- sans coloration); 6. Cellule tubulaire nécrosée

Figure n°17 : Étude des sédiments non spécifique compatible avec une néphropathie source [69]

Il est également recommandé d'effectuer une imagerie rénale de type échographie afin de voir leur morphologie (taille, polykystose...).

La mesure de la pression artérielle est également indispensable car non seulement elle joue un rôle important dans l'apparition et l'aggravation de néphropathies mais elle peut également en

être une conséquence puisque lors de néphropathie avérée la pression artérielle augmente de manière significative [16].

Une biopsie rénale n'apporte en général aucun élément supplémentaire et n'est donc pas nécessaire dans la néphropathie diabétique. Il est possible de vérifier s'il y a la présence de leucocyturie ou d'hématurie afin d'évoquer un diagnostic différentiel [13].

D- Comparaison de l'évolution des complications entre le diabète de type 1 et 2

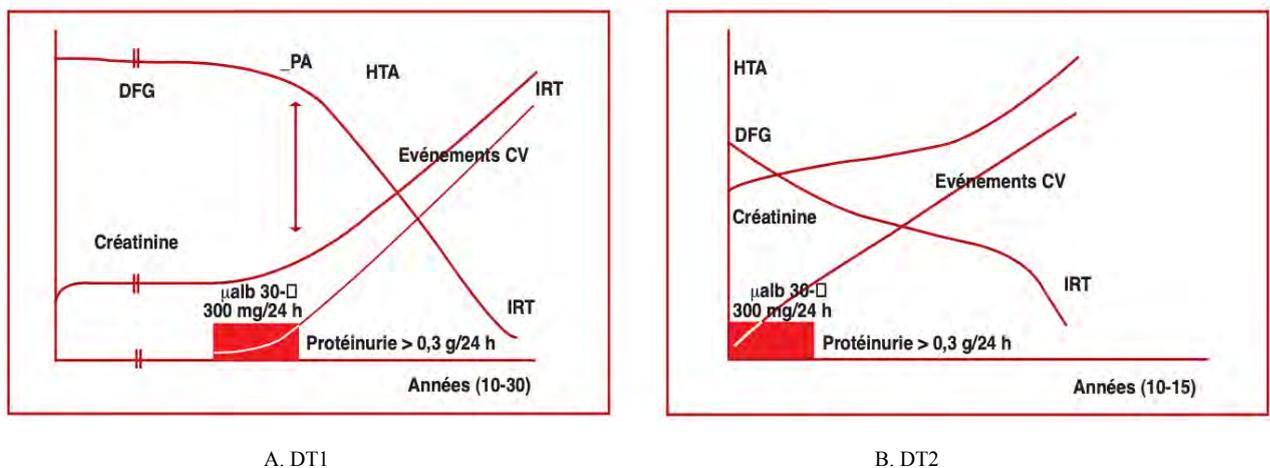


Figure n°18 : Comparaison de l'évolution des complications entre le diabétique de type 1 et 2 [22]

Ces courbes illustrent plusieurs différences importantes concernant l'évolution des deux types de cette pathologie.

Chez les patients atteints de DT2, l'atteinte rénale est souvent présente au moment du diagnostic. Par conséquent, il est donc indispensable de rechercher les marqueurs de la néphropathie au moment du diagnostic chez le diabétique de type 2. Si elle est présente, la microalbuminurie, doit être prise en charge rapidement afin de diminuer le risque d'évolution rénale mais aussi cardiovasculaire car elle multiplie par 2 à 4 fois la mortalité cardiovasculaire [22]. Une hypertension artérielle est souvent présente au diagnostic. Le diabète de type 2 est une pathologie à haut pouvoir évolutif car nous pouvons constater sur la courbe B de la figure 17 que le stade d'insuffisance rénale terminale peut être atteint en 10 à 15 ans si aucune mesure et traitement efficace ne sont pris [22].

Concernant le diabète de type 1, l'évolution néphrologique étant beaucoup plus lente, et il est recommandé de commencer à faire les suivis de néphropathie 5 après le diagnostic. Une fois ce délai passé, l'atteinte néphropathique suit globalement la même évolution que pour le diabétique de type 2 avec une évolution un peu plus lente cependant.

Environ 35 % des patients atteints de diabète de type 1 qui évolue depuis plus de 18 ans ont des signes de néphropathie [22].

III- Néphroprotection

A- Définition

La néphroprotection est la mise en place de mesures à différents niveaux permettant d'éviter la survenue de maladie rénale ou d'éviter l'aggravation d'une maladie rénale chronique déjà présente.

Le pharmacien peut intervenir auprès du patient en mettant en place divers mesures tels que l'analyse du traitement, la surveillance des paramètres biologiques, ou bien sensibiliser le patient au dépistage de la micro-albuminurie par exemple. Il sera également important de mettre en place le contrôle des autres facteurs tels que l'apport en protéines, la consommation sodée, la surveillance du poids mais surtout un accompagnement personnel afin d'effectuer un sevrage tabagique. Comme vu précédemment, la maîtrise de la glycémie ainsi que de la pression artérielle sont les principales causes de néphropathies.

B- Différents facteurs de néphroprotection

1- Maîtrise de la glycémie

La Haute autorité de santé (HAS) définit le diabète (type 1 et type 2) biologiquement par une glycémie supérieure à 1,26 g/L (soit 7,0 mmol/l) après un jeûne d'environ 8 heures. Cette mesure doit être effectuée deux fois par une méthode standardisée afin d'affirmer le diagnostic. Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale peut être proposé, il consiste à l'absorption de 75 g de glucose, pour ensuite effectuer une glycémie 2 h après. Cette dernière devra être supérieure ou égale à 2 g/L (11 mmol/L) pour évoquer un DT2. Rappelons tout de

même que les valeurs de la glycémie chez une personne saine doit être comprise entre 0,7 et 1,0 g/L à jeun (3,9-5,5 mmol/L) [36].

Comme nous l'avons vu dans la partie de la physiologie de la néphropathie diabétique, il est essentiel pour tous les patients atteints de DT1 et DT2 d'avoir une glycémie la plus équilibrée possible.

Un des paramètres à suivre pour l'équilibre glycémique est l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Elle est le résultat de la glycation non enzymatique par le glucose de l'hémoglobine A1 (hémoglobine très fortement majoritaire chez l'adulte) qui forme une après glycation : l'hémoglobine A1c [37].

Le pourcentage d'HbA1c par rapport à l'hémoglobine totale permet d'évaluer la glycémie moyenne sur une durée d'environ trois mois. Son augmentation traduit des hyperglycémies à répétitions, d'autant plus fréquentes/importantes que le taux d'HbA1c est élevé. L'objectif thérapeutique à atteindre chez les diabétiques est défini non par une glycémie à jeun mais par le taux d'HbA1c.

Plusieurs objectifs d'HbA1c peuvent être fixés en fonction du patient. Pour les patients ayant un DT2 récemment diagnostiqué et qui ont une espérance de vie supérieure à 15 ans ainsi que l'absence d'antécédents cardiovasculaires, une HbA1c à 6,5 % va être fixée.

La majorité des patients atteints de DT2, même ceux ayant une maladie rénale chronique modérée (stades 3A et 3B) auront un objectif de 7% [35].

Cependant, pour les patients atteints de DT2 associé à une comorbidité grave (ou une espérance de vie inférieure à 5 ans), ou des complications macrovasculaires à des stades avancés (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieures...), ou pour les patients n'arrivant pas à atteindre l'objectif des 7% ainsi qu'une évolution du diabète sur plus de 10 ans, l'objectif sera selon l'HAS de 8%. Les patients ayant une maladie rénale chronique de stade 4 et 5 auront également un objectif d'HbA1c à 8%.

2- Contrôle de la pression artérielle

Diminuer la pression artérielle chez un patient atteint de maladie rénale chronique, c'est diminuer les risques cardiovasculaires ainsi que la progression de la MRC vers une éventuelle IRC. La prévalence de l'HTA augmente avec la progression de l'IRC. En effet, un patient atteint d'IRC au stade 3-4 a 90% de risques d'être atteint d'hypertension [23].

L'hypertension artérielle est responsable d'environ 30% des cas d'insuffisance rénale terminale. Cependant, l'HTA est également une des conséquences de l'IRC (environ 80% des patients atteints d'IRC souffrent un jour d'HTA).

En effet, le rein est l'organe central de la régulation de la pression artérielle. Il assure la régulation de la volémie et du capital hydrosodée de l'organisme *via* la réabsorption/excrétion d'eau et de sodium ; *via* la production et libération de rénine mais aussi par l'action de l'angiotensine II ainsi que l'aldostérone.

En cas d'atteinte rénale, ces mécanismes sont affectés et ne permettent plus une régulation adaptée de la pression artérielle [25].

Le patient diabétique et/ou hypertendu doit donc avoir un contrôle de sa pression artérielle.

Il existe cinq classes de traitements antihypertenseurs : les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou bien les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (SARTANS). Les antihypertenseurs de premier recours chez une personne diabétique hypertendu sont soit les IEC ou bien les SARTANS. En effet, la prise d'IEC ou de SARTANS permet d'apporter un aspect néphroprotecteur chez ces patients à haut risque. Le tableau ci-dessous, nous montre les objectifs cliniques corrélés aux objectifs biologiques. En effet la prise en charge de ces patients par un IEC ou un SARTAN est nécessaire lorsque le patient est microalbuminurique et/ou hypertendu. Les posologies de ces traitements doivent être augmentées (jusqu'aux posologies maximales si nécessaire et si elles sont tolérées par le patient) tant que le patient présente une microalbuminurie [27].

	Pas d'albuminurie Non diabétique : A/C < 30 mg/mmol Diabétique : A/C < 3 mg/mmol	Albuminurie Non-diabétique : A/C ≥ 30 mg/mmol Diabétique : A/C ≥ 3 mg/mmol
Pression artérielle normale PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg	Surveillance pression artérielle et albuminurie	IEC (ou ARA II si intolérance ou contre-indication) Objectif : réduction de l'albuminurie
Hypertension artérielle PAS ≥ 140mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg	IEC (ou ARA II si intolérance ou contre-indication) Objectifs PA Non diabétique < 140/90 mmHg Diabétique < 130/80 mmHg	IEC (ou ARA II si intolérance ou contre-indication) Objectifs : ● réduction de l'albuminurie ● PA < 130/80 mmHg si albuminurie persistante

Figure n°19 : HTA : objectifs biologiques/cliniques et traitement [26]

L'étude VA-NEPHRON-D a évalué l'association d'un IEC et d'un SARTAN. Les résultats de cette étude sont défavorables avec un risque accru de manifestations d'effets indésirables, en particulier d'hyperkaliémie et d'hypertension [27].

Chez le patient diabétique hypertendu, les cibles tensionnelles du patient doivent se rapprocher le plus possible de 130 mmHg de systolique et de 80 mmHg en diastolique. Cela permettrait une réduction des événements cardiovasculaires ainsi que du risque de développer une albuminurie qui favoriserait le passage vers une insuffisance rénale terminale. Il en résulte donc une diminution du risque de mortalité [28].

Chez ce type de patients, il est nécessaire d'individualiser la prise en charge afin qu'elle soit le plus adaptée possible. Ceci repose surtout sur l'implication et la volonté du patient. Afin de fixer ces objectifs, il est également nécessaire de tenir compte de l'âge ainsi que la présence de comorbidités ou de complications tels que les néphropathies [28].

Il est donc très important de surveiller la pression artérielle du patient diabétique à chaque consultation chez le médecin ou bien à l'officine. Cette PA doit être prise après 5 minutes de repos en position assise et aux deux bras pour vérifier l'existence d'une éventuelle sténose artérielle. Il faut également surveiller la PA à la maison en autosurveillance surtout en cas de phénomène "blouse blanche" (augmentation de la pression artérielle par l'anxiété d'être chez un professionnel de santé) [28].

Pour cela il faut appliquer la règle des 3 [40] :

- Faire les mesures durant 3 jours d'affilée
- Faire 3 mesures espacées d'une à deux minutes après 5 minutes assis au repos, le matin à jeun et avant d'avoir pris les traitements
- Effectuer 3 mesures le soir espacées d'une à deux minutes avant le coucher

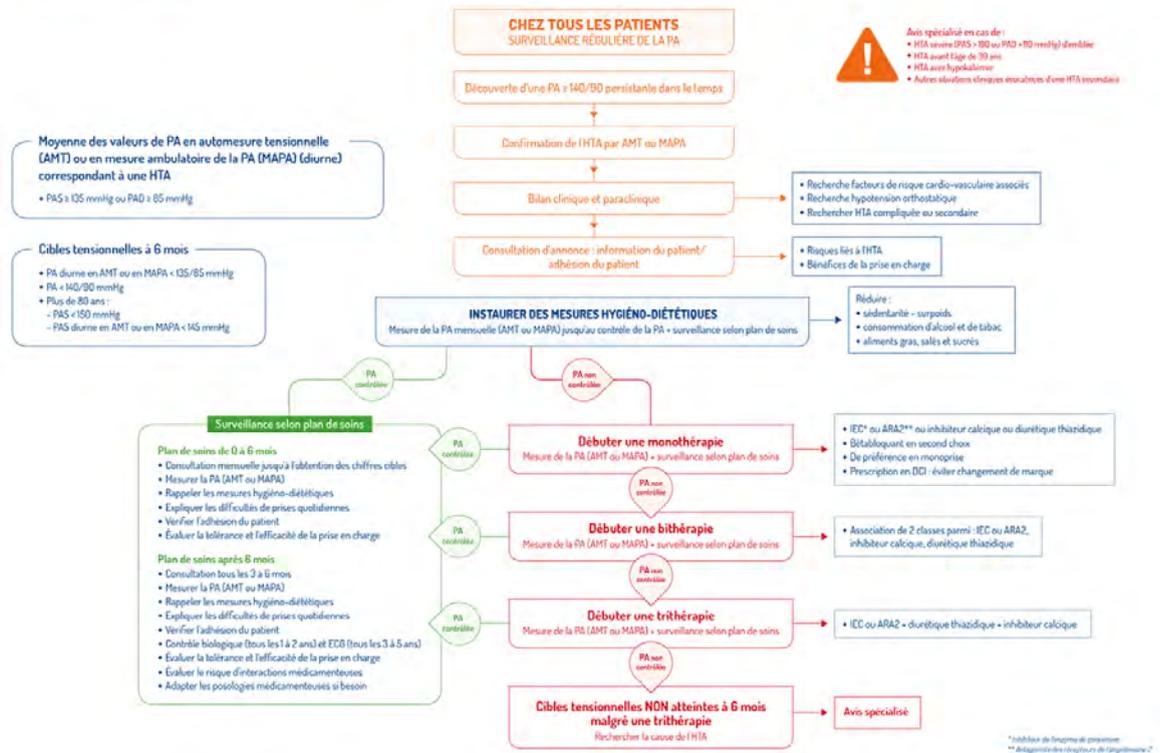


Figure n°20 : Prise en charge de l'HTA selon les recommandations de la HAS [41]

3- Aspects nutritionnels

3.a. Consommation de protéines

Il est recommandé chez les patients diabétiques de réduire leur apport protéique. En effet, de nombreuses études ont démontré que la réduction de la consommation de protéines entraînait un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale.

Une étude prospective a rassemblé 57 patients d'âge moyen 32 ans, tous diabétiques et présentant une insuffisance rénale modérée.

Ces patients ont été regroupés en deux groupes d'études : le groupe A incluant 30 patients et le groupe B en incluant 27.

Les patients du groupe A ont bénéficié d'un régime diabétique basal tandis que les patients du groupe B ont eux, bénéficié d'un régime appauvri en protéines d'environ 0,6 à 0,7 g/kg/j [34].

	J0	J90	J180
DFG du Groupe A	45 mL/min	40 mL/min	36 mL/min
Albuminurie (mg/24h) du groupe A	370	421	488
DFG du Groupe B	42 mL/min	48 mL/min	58 mL/min
Albuminurie (mg/24h) du groupe B	379	322	302

Tableau n°2 : Évolution du DFG et de l'albuminurie chez les différents groupe de patients (P value <10⁻⁶) [34]

Comme nous pouvons le voir, cette étude est significativement en faveur du régime hypoprotéiné (p<10⁻⁶). Dans le groupe B (régime carencé en protéines) on observe une nette amélioration du DFG qui gagne 16 points entre le J0 et le J180. Cette augmentation du DFG est concomitante avec une baisse de l'albuminurie.

A contrario, chez les patients du groupe A (régime diabétique basal) on note une détérioration du DFG de 9 points ainsi qu'une augmentation de l'albuminurie [34].

D'autres essais cliniques ont également démontré que chez le patient diabétique, une réduction du taux de protéines à 0,6 g/kg/jour réduit de 30% le risque d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale et donc par conséquent de dialyse. Cette réduction freine donc l'évolution de la maladie rénale chronique [34].

En conclusion, il est donc essentiel d'adopter un régime hypoprotéiné chez un patient diabétique atteint de néphropathie. Cependant ce régime doit être très encadré car il doit être très régulièrement car il peut favoriser une dénutrition.

3.b. Consommation sodée

La consommation de sel (NaCl) est à surveiller chez tout le monde mais plus particulièrement chez les personnes présentant une HTA. En effet, le sel est responsable d'une augmentation de la pression artérielle ainsi que des complications cardiovasculaires.

1 gramme de NaCl contient environ 393,4 mg de sodium ce qui équivaut environ à 17 mmol/L de natrémie au bilan biologique [26].

L'objectif donné à la France par l'OMS est la réduction de la consommation de sel de 30% en 2025 avec au moins 90% de la population française consommant moins de 7,5 g de sel par jour [43].

L'OMS recommande au niveau mondial une consommation en sel de moins de 5 grammes par jour [43].

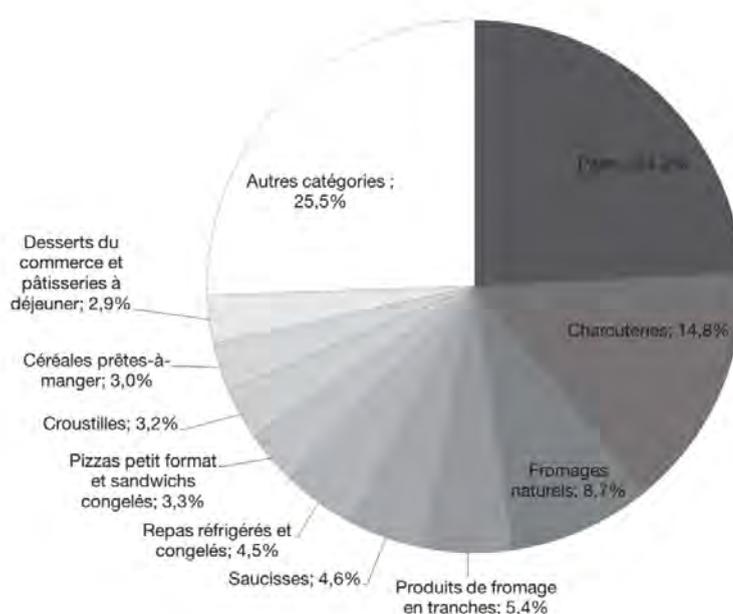


Figure n°21 : Présence de sodium dans les aliments un panier classique au Québec [42]

Comme nous le montre ce graphique, le pain représente 24,2% et figure donc à la première place des aliments les plus riches en sel. Dans le cadre du programme quinquennal gouvernemental dans son 4ème cycle pour 2019-2023 (PNNS 4), la France s'est engagée à réduire sa consommation de sel d'ici 2025. Pour cela, l'État a établi des accords avec les

boulangers, qui s'engagent à réduire l'utilisation de sel dans la préparation de différents types de pains [43].

Les conseils à donner afin de réduire la consommation de sel sont les suivants :

- diminuer la consommation de gâteaux apéritifs et biscuits souvent très riches en sel ;
- essayer de remplacer le sel dans les plats par des épices ;
- goûter le plat avant de le resaler ;
- éviter les plats préparés (souvent très riches en sel) en favorisant "le fait maison";
- éviter autant que possible de fromages très salés ainsi que les charcuteries ;
- éviter le pain, le sel de table ainsi que les eaux enrichies en sodium tels que les eaux pétillantes [47].

3.c. Surveillance de la masse pondérale

La prévalence de l'obésité ne cesse de croître dans le monde. Cette pathologie entraîne de nombreuses complications métaboliques, cardiovasculaires et rénales mais c'est aussi un facteur de risque de certains cancers. Il est donc nécessaire chez des patients à risque d'essayer de leur faire perdre de la masse pondérale.

L'indice de masse corporelle (IMC) est un indicateur permettant d'évaluer l'excès de masse grasseuse du patient en fonction de son poids et de sa taille. Il est le *ratio* entre le poids (en kg) et le carré de la taille (en mètre carré).

On considère une personne obèse à partir d'un IMC à 30 kg par mètre carré. Plus une personne a un IMC élevé, plus elle sera à risque de complications de différents types.

Statut	IMC en kg/m ²
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité	30-34,9
Obésité sévère	35-49,9
Obésité morbide	> ou égale à 40

Tableau n°3 : Classification du statut pondéral en fonction de l'IMC [46]

La première conséquence de l'obésité au niveau rénal est la production de substances vasoactives (responsable d'une vasodilatation de l'artériole afférente favorisant la survenue d'une hypertension intraglomérulaire), de cytokines, d'hormones et de facteurs de croissance. Ces derniers sont l'angiotensine II, la rénine, le TNF- α , le TGF- β ainsi que l'interleukine 6 [44].

L'obésité augmente l'activation du système rénine angiotensine, le tonus sympathique et des forces physiques extra-intrinsèques. Ces défaillances entraînent une élévation du taux de sodium réabsorbé et une augmentation de la pression hydrostatique intraglomérulaire causée par une vasodilatation de l'artériole afférente rénale avec une vasoconstriction de l'artériole efférente rénale.

Ceci favorise une microalbuminurie ainsi qu'une hyperfiltration glomérulaire qui pourront être réversibles si des mesures d'accompagnement sont prises afin de diminuer le surpoids [26]. Il est donc important de prendre en charge le surpoids chez les patients diabétiques et/ou hypertendus qui sont déjà à haut risque de développer une néphropathie.

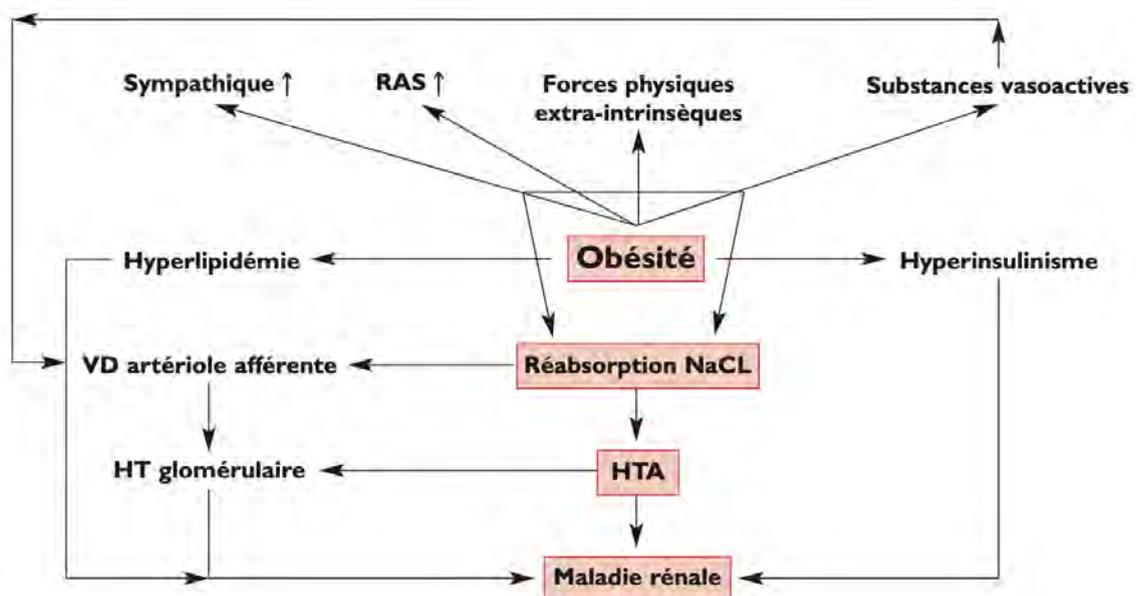


Figure n°22 : Mécanismes néphrotoxiques de l'obésité [44]

3.d. Contrôle des paramètres lipidiques

Chez le patient diabétique de type 2, des règles hygiéno-diététiques s'imposent au niveau alimentaire. Le patient DT2 ne doit pas sauter de repas, les apports doivent être réguliers tous les jours et les apports en glucides étalés sur la journée.

Il est essentiel de consommer des fibres alimentaires car ces dernières permettent un ralentissement de l'absorption du cholestérol et des glucides.

En fonction du risque cardiovasculaire, la société européenne de cardiologie a établi des recommandations de la concentration de LDL-cholestérol, fraction athérogène du cholestérol circulant. Chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré (diabétique de type 1 de moins de 35 ans, diabétique de type 2 de moins de 50 ans, sans autres facteurs de risque cardiovasculaires ainsi qu'une durée d'évolution du diabète inférieure à 10 ans), l'objectif de LDL-cholestérol devra être inférieur à 1g/L (2,6 mmol/L).

Chez le patient à risque cardiovasculaire élevé (défini par un diabète sans complication microangiopathique ET une durée d'évolution du diabète supérieure à 10 ans OU un facteur de risque cardiovasculaire), l'objectif de LDL-cholestérol devra être inférieur à 0,7 g/L.

Enfin, si le patient présente un risque cardiovasculaire très élevé (défini par un diabète avec des complications microangiopathiques OU au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaires OU un diabète de type 1 avec une durée d'évolution supérieure à 20 ans) alors, l'objectif de LDL-cholestérol devra tendre vers 0,55 g/L [29].

Prévention primaire	Risque CV modéré: - patients jeunes (DT1<35 ans; DT2 < 50 ans) ET -durée de diabète < 10 ans ET - sans complication microvasculaire ou autre FDRCV	Objectif de LDLc : < 1 g/L (traitement par statine si nécessaire, après RHD) Si TG > 2 g/L: renforcement RHD	20-39 ans AVEC autres FDRCV OU 40-75 ans sans autres FDRCV	Statine d'intensité modérée Si TG > 5 g/L (malgré RHD) : fibrate ou oméga-3
	Risque CV élevé: - diabète sans complication microvasculaire ET - durée du diabète >10 ans OU 1 FDRCV	Réduction du LDLc ≥ 50% ET objectif de LDLc < 0.7 g/L (statine de forte intensité; ajouter Ezetimibe si l'objectif n'est pas atteint) Si TG > 2 g/L: statine, puis oméga-3	40-75 ans AVEC plusieurs FDRCV	Statine de forte intensité Si TG > 5 g/L (malgré RHD) : fibrate ou oméga-3
	Risque CV très élevé : - diabète avec complication microvasculaire OU - ≥ 3 FDRCV OU - DT1 avec durée ≥20 ans	Réduction du LDLc ≥ 50% ET objectif de LDLc < 0.55 g/L (Statine de forte intensité maximale tolérée; ajouter Ezetimibe et puis IPCSK9 si l'objectif n'est pas atteint) Si TG > 1.35 g/L < 4.9 g/L: rajout oméga-3, puis fibrate	Estimation du RCV ≥20% (patient à haute risque)	Réduction du LDLc ≥ 50% Statine de forte intensité maximale tolérée ± Ezetimibe Si TG > 1.35 g/L < 4.9 g/L: rajout oméga-3, puis fibrate
Prévention secondaire	MCV clinique OU imagerie très évocatrice: SCA (IDM ou angor instable), angor stable, revascularisation, AVC, AIT, AOMI, plaques coronaires ou carotidiennes ≥ 50%	Réduction du LDLc ≥ 50% ET objectif de LDLc < 0.55 g/L LDL<0.4 g/L si récidive dans les 2 ans (Statine de forte intensité maximale tolérée. Ajouter Ezetimibe, puis IPCSK9 si l'objectif n'est pas atteint). Si TG > 1.35 g/L < 4.9 g/L: rajout oméga-3, puis fibrate	MCV clinique : SCA, IDM, angor stable ou instable, revascularisation, AVC, AIT, AOMI, anévrisme aorte	Statine de forte intensité pour tous les âges Si LDLc ≥ 0.7 g/L ET risque très élevé *: Ezetimibe (de préférence) ou IPCSK9 Si TG > 1.35 g/L < 4.9 g/L: rajout oméga-3, puis fibrate

* Défini comme: antécédent de plusieurs événements CV majeurs parmi SCA dans l'année précédente, IDM, AVC ischémique, AOMI symptomatique (claudication avec IPS<0.85, ou revascularisation ou amputation) ou un événements CV majeur ET une condition à haut risque (Age≥ 65 ans, Hypercholestérolémie familiale, pontage aorto-coronaire ou angioplastie/stenting hors événements CV, Hypertension, insuffisance rénale (DFG 15-59 mL/min/1.73 m2), tabagisme actuel, LDLc ≥100 mg/dL malgré une statine maximale tolérée et ezetimibe, antécédents d'insuffisance cardiaque congestive).
CV= cardiovasculaire; DT1= Diabète type 1; DT2= Diabète type 2; FDRCV= facteurs de risque cardiovasculaire; RHD= règles hygiéno-diététiques; MCV= maladie cardiovasculaire; SCA= syndrome coronarien aigu; IDM= Infarctus du myocarde; AVC= accident vasculaire cérébral; AIT= accident ischémique transitoire; AOMI= artériopathie des membres inférieurs; IPS= index de pression systolique.

Figure n°23 : LDL-cholestérol : objectifs biologiques/cliniques et traitement [29]

3.e.Intérêt du sevrage tabagique

Plusieurs études ont montré l'influence du tabac dans le déclenchement ou l'aggravation de néphropathies.

Ce dernier va entraîner une modification de l'hémodynamique intrarénale en augmentant les résistances et le tonus sympathique [26].

Le tabac contient des constituants comme le plomb et d'autres métaux lourds. Ces derniers vont se déposer au niveau rénal et ainsi favoriser les lésions rénales. L'hypoxie tissulaire engendrée par le tabac va également participer à l'apparition et/ou à la progression de ces lésions [45].

Le tabac entraîne la production de certaines cytokines pro-inflammatoires tels que le TGF-β responsables de lésions rénales. Le tabagisme est également responsable de l'activation de facteurs pro-thrombotiques et donc de lésions des artérols rénales [26]. Le stress oxydatif

participe également à ces dommages *via* les radicaux libres agissant au niveau endothélial [45].

Fumer augmente la pression artérielle systémique et est responsable d'une hypertension intraglomérulaire créant une fibrose glomérulaire menant à l'apparition ou à la progression de la maladie rénale chronique [45].

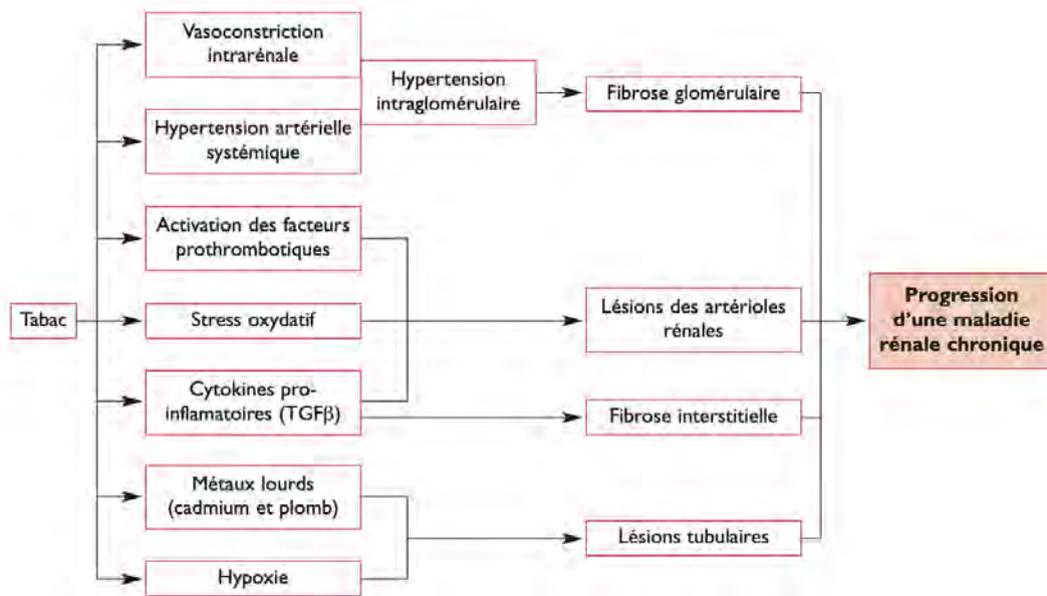


Figure n°24 : Différents mécanismes néphrotoxiques du tabac [45]

Les études montrent que pour les personnes atteintes de diabète de type 1, la fréquence des néphropathies augmente avec le nombre de cigarettes consommées tandis que pour le diabète de type 2, les fumeurs ont un risque relatif de 2 à 2,5 fois plus élevé de développer une néphropathie. [45]

Certaines études montrent que les effets chroniques du tabac entraînent une augmentation du risque de développer une microalbuminurie voire une protéinurie réactive aux bandelettes urinaires [45].

Il est donc essentiel pour le patient de se faire accompagner afin d'effectuer un sevrage tabagique.

3.f. Activité physique

L'activité physique joue un rôle essentiel dans la prise en charge de ces pathologies (diabète, HTA et néphropathies). Il existe plusieurs types d'effort :

- l'activité aérobie (activité d'endurance de type vélo, course à pied etc..) avec une intensité inférieure à 75 % de la VO_2 max (volume maximale qu'un individu peut utiliser par unité de temps)
- l'activité physique de résistance : exercices atteignant des intensités comprises entre 70 et 80% de la VO_2 max et qui sont de très courte durée [48].

L'*American Diabetes Association* (ADA) a émis des recommandations concernant l'activité physique des personnes diabétiques. Cette organisation recommande 150 minutes d'activité physique aérobie par semaine réparties sur 3 jours, accompagnées sur les autres jours de 2 à 3 séances d'exercices de résistance [48].

L'étude FinnDiane est une étude ayant analysé prospectivement le lien entre activité physique et néphropathie diabétique. Les patients ont été classés en diverses catégories en fonction de leurs activités physiques hebdomadaires grâce au MET (*Metabolic Equivalent of Task*). Il s'agit d'un indicateur métabolique permettant de mesurer l'intensité de l'activité physique et de la dépense énergétique (figure 25) :

- patients actifs : plus de 40 MET/heure/semaine ;
- patients modérément actifs de 10 à 40 MET/heure/semaine ;
- patients peu actifs ou inactifs avec moins de 10 MET/heure/semaine.

Les patients les moins actifs se sont avérés avoir une HbA1c beaucoup plus élevée et les plus actifs un tour de taille moins important.

De plus, l'étude a montré que 14% des personnes les moins actives avaient présenté comme complication une néphropathie diabétique versus 9,8% chez les sujets actifs [48].

Activité physique	MET
Activités physiques d'intensité légère	
Dormir	0,9
Regarder la télévision	1,0
Écrire à la main ou à l'ordinateur	1,8
Marche à 2,7 km/h, sans pente	2,3
Marche à 4 km/h	2,9
Activités physiques d'intensité modérée	
Vélo stationnaire, 50 W, effort très léger	3,0
Marche à 4,8 km/h	3,3
Exercices à la maison (général), effort léger ou modéré	3,5
Marche à 5,4 km/h	3,6
Vélo de plaisance, <16 km/h	4,0
Vélo stationnaire, 100 W, effort léger	5,5
Activités physiques intenses	
Course à pied, général	7
Pompes, redressements assis, effort élevé	8
Course à pied, sur place	8
Corde à sauter	10
Course à pied, >17,5 km/h	18

Figure n°25: Correspondance entre le type d'activité physique et la valeur du MET [68]

Au sein de l'étude Seattle, une étude rétrospective a été réalisée analysant la dégradation de la fonction rénale des patients en fonction de l'activité physique. Elle met en évidence une dégradation significative beaucoup moins importante chez les patients effectuant une activité physique [48]. Cependant dans cette étude, les personnes diabétiques ne représentaient qu'un peu plus de la moitié des patients.

Comme vu précédemment, l'obésité est un acteur du développement de la maladie rénale. Faire de l'activité physique et donc diminuer le tour de taille ainsi que la graisse péri-viscérale apparaît donc logiquement bénéfique pour ralentir l'apparition ou l'évolution d'une néphropathie chez ces patients.

La pratique d'une activité physique chez le patient atteint de DT2 est un des éléments clefs de la prise en charge [30]. Le questionnaire de RICCI et GAGNON (figure 26) pourra être complété par le patient afin d'évaluer son activité. [32]



EXAMEN PÉRIODIQUE DE SANTÉ

QUESTIONNAIRE RICCI & GAGNON

TEST D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ

D'après J.Ricci et L.Gagnon, université de Montréal, modifié par F.Laureyns et JM. Séné.

Le questionnaire d'auto-évaluation permet de déterminer votre profil : inactif, actif ou très actif ?

Calculez en additionnant le nombre de points (1 à 5) correspondant à la case cochée à chaque question.

(A) COMPORTEMENTS SEDENTAIRES	POINTS					SCORES	
	1	2	3	4	5		
Combien de temps passez-vous en position assise par jour (loisirs, télé, ordinateur, travail, etc) ?	+ de 5 h <input type="checkbox"/>	4 à 5 h <input type="checkbox"/>	3 à 4 h <input type="checkbox"/>	2 à 3 h <input type="checkbox"/>	Moins de 2h <input type="checkbox"/>		
Total (A)							
(B) ACTIVITÉS PHYSIQUES DE LOISIRS (DONT SPORTS)	1	2	3	4	5	SCORES	
	Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ?	Non <input type="checkbox"/>				Oui <input type="checkbox"/>	
	A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	1 à 2 fois / mois <input type="checkbox"/>	1 fois / semaine <input type="checkbox"/>	2 fois / semaine <input type="checkbox"/>	3 fois / semaine <input type="checkbox"/>	4 fois / semaine <input type="checkbox"/>	
	Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	Moins de 15 min <input type="checkbox"/>	16 à 30 min <input type="checkbox"/>	31 à 45 min <input type="checkbox"/>	46 à 60 min <input type="checkbox"/>	Plus de 60 min <input type="checkbox"/>	
Habituellement comment percevez-vous votre effort ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>		
Total (B)							
(C) ACTIVITÉS PHYSIQUES QUOTIDIENNES	1	2	3	4	5	SCORES	
	Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	Légère <input type="checkbox"/>	Modérée <input type="checkbox"/>	Moyenne <input type="checkbox"/>	Intense <input type="checkbox"/>	Très intense <input type="checkbox"/>	
	En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménage, etc. ?	Moins de 2 h <input type="checkbox"/>	3 à 4 h <input type="checkbox"/>	5 à 6 h <input type="checkbox"/>	7 à 9 h <input type="checkbox"/>	Plus de 10 h <input type="checkbox"/>	
	Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	Moins de 15 min <input type="checkbox"/>	16 à 30 min <input type="checkbox"/>	31 à 45 min <input type="checkbox"/>	46 à 60 min <input type="checkbox"/>	Plus de 60 min <input type="checkbox"/>	
Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	Moins de 2 <input type="checkbox"/>	3 à 5 <input type="checkbox"/>	6 à 10 <input type="checkbox"/>	11 à 15 <input type="checkbox"/>	Plus de 16 <input type="checkbox"/>		
Total (C)							
Total (A) + (B) + (C)							

Questionnaire Ricci & Gagnon - novembre 2016

Moins de 18 : inactif / Entre 18 et 35 : actif / Plus de 35 : très actif



Figure n°26 : Questionnaire de Ricci et Gagnon [33]

Ce questionnaire permet d'établir un score qui classe le patient en trois catégories : inactif, actif et très actif. Il comporte différentes subdivisions afin de calculer ce score. La première

est l'évaluation du nombre d'heures sédentaires par jour, la seconde est l'étude des activités physiques de loisirs dont le sport et enfin la dernière celle de l'activité physique quotidienne attribuée aux tâches ménagères, au type de travail, au temps de marche journalier... C'est donc un outil pertinent pour faire un état des lieux de la situation physique du patient.

C- Stratégie pharmacologique de néphroprotection

1- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

1.a.Rôle de l'angiotensine II dans la physiopathologie de néphropathie diabétique

L'angiotensinogène est une protéine produite par le foie. Elle va subir une action protéolytique par la rénine formant ainsi l'angiotensine I. La rénine est une enzyme d'origine rénale (produite par le système juxtaglomérulaire) dont la production est stimulée via la baisse de la pression artérielle au niveau de l'artère rénale ainsi que par l'hyperkaliémie. L'angiotensine I est ensuite clivée en angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion (enzyme sécrétée par l'endothélium pulmonaire) [4].

L'angiotensine II agit sur différentes voies permettant une régulation de la pression artérielle, une réponse pro-inflammatoire ainsi qu'une réponse hypertrophiante au niveau de la matrice extracellulaire [49]. Ce peptide peut se fixer sur ses deux récepteurs AT1 et AT2. Le récepteur AT1 est couplé à la protéine transmembranaire Gq. Ce couplage va entraîner l'activation de voies de signalisation intracellulaire *via* l'activation de phospholipases C, D et A2 [51].

Premièrement, la phospholipase C (PLC), permet la production de phosphate inositol conduisant à l'augmentation du calcium. C'est par cette voie que l'angiotensine II va influencer directement sur la pression artérielle mais aussi indirectement *via* la stimulation de l'aldostérone qui stimule la réabsorption via les ENaC [49].

D'autre part, la PLC et la PLD produisent du diacylglycérol (DAG). Il en résulte une activation de la protéine kinase C (PKC). La PKC va agir sur la voie des MAP-Kinases qui entraînera la synthèse de facteurs protéiques tels que le TGF- β jouant une action hypertrophiante [49].

L'activation de la PLA2 va être couplée à la NADPH oxydase (responsable de la production d'anions superoxydes) et engendrer une augmentation du stress oxydatif. Ce dernier va activer

le facteur NF- κ B (nuclear factor-kappa bêta : facteur de transcription nucléaire) responsable de la transcription de gènes essentiels à une réponse inflammatoire [49].

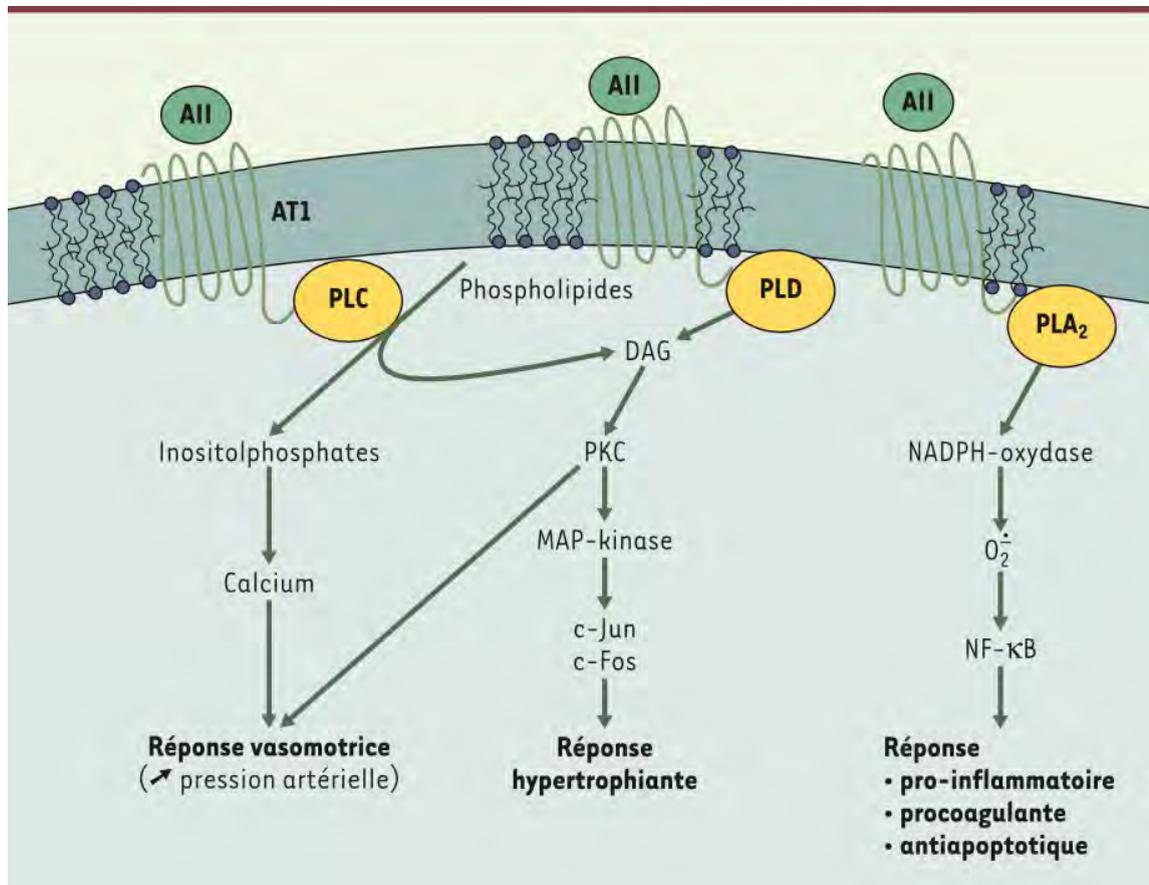


Figure n°27 : Activation des voies de signalisation intracellulaires suite à la fixation de l'angiotensine II sur ses récepteurs AT1 [49]

Ces effets physiologiques sont à l'origine des nombreux effets délétères que l'angiotensine II peut exercer sur le rein. Elle favorise la prolifération cellulaire mésangiale ainsi que le dépôt de collagène responsable d'une augmentation de la matrice extracellulaire, d'une augmentation de la production de TGF- β , d'une sclérose glomérulaire ainsi qu'une fibrose. Il en résulte une réduction de la masse néphronique conduisant à une IRC. L'angiotensine II entraîne une hyperfiltration ainsi qu'une hypertension intraglomérulaire activant le facteur NF- κ B. L'angiotensine II, altère également la pression glomérulaire et est également responsable de stress oxydatif cellulaire. L'angiotensine II possède donc de nombreux effets délétères au niveau rénal, et représente donc une cible thérapeutique stratégique.

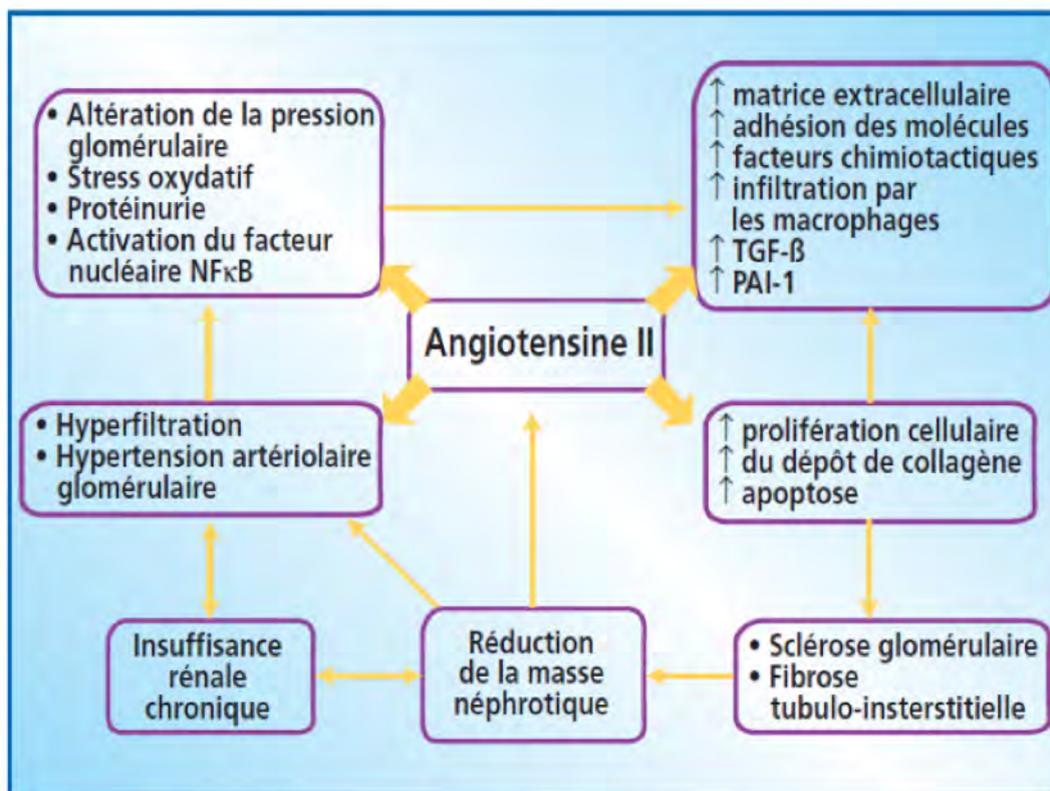


Figure n°28 : Mécanismes délétères de l'angiotensine II sur le rein [74]

1.b. Effet néphroprotecteur des IEC et des SARTANS

Ces deux classes de médicaments jouent un rôle antihypertenseur en interférant avec l'action de l'angiotensine II :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) bloquent l'enzyme de conversion et par conséquent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II.
- Les SARTANS antagonisent l'action de l'angiotensine II au niveau de ses récepteurs AT1.

Leur mécanisme néphroprotecteur passe également par l'inhibition de l'angiotensine II.

Cette dernière est normalement impliquée dans la vasoconstriction de l'artériole efférente.

L'action des IEC/SARTANS va donc permettre une vasodilatation de l'artériole efférente rénale entraînant une diminution des résistances ainsi qu'une diminution de la pression hydrostatique des capillaires intra glomérulaires. Si *via* ces effets ces médicaments peuvent être responsables d'une insuffisance rénale fonctionnelle modérée par diminution de la

filtration glomérulaire, surtout en début de traitement, ils permettent de lutter efficacement contre le développement et/ou le maintien d'une microalbuminurie.

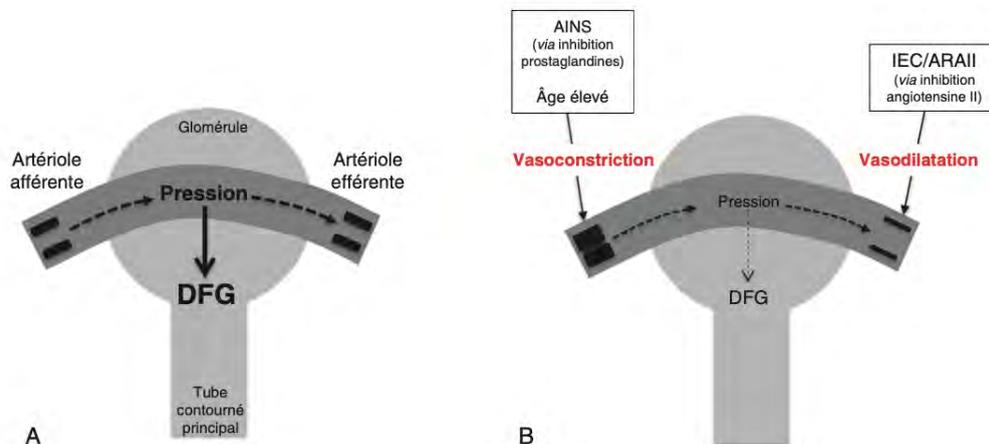


Figure n°29 : A. Aspect physiologique de la filtration glomérulaire. B. Effets de différents médicaments sur la pression de filtration [56]

1.c. Intérêts dans la prise en charge de l'HTA et de la néphropathie

1.c.1 Essai clinique Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)

Cette étude en double aveugle a eu pour but de montrer l'intérêt de la prise d'un inhibiteur des récepteurs AT1 à l'angiotensine II (plus particulièrement l'irbésartan) chez des patients atteints de DT2, d'hypertension artérielle ainsi que de néphropathie (avec un taux de créatinine < 30 mg/L). [55]

Les patients ont été répartis en trois groupes de traitement :

- I : 300 mg par jour d'irbésartan ;
- A : 10 mg par jour d'amlodipine ;
- P : placebo.

Le critère principal de cette étude est l'évolution de la néphropathie vers une maladie rénale terminale ou bien un décès pendant la durée de suivi moyenne d'environ 2,6 ans.

	IDNT
Durée du suivi (ans)	2,6
Critère composite principal*	I vs P : - 20 % (p = 0,02) I vs A : - 23 % (p = 0,006)
✓ doublement de créatininémie*	I vs P : - 33 % (p = 0,003) I vs A : - 37 % (p < 0,001)
✓ insuffisance rénale terminale*	I vs P : - 23 % (p = 0,07) I vs A : - 23 % (p = 0,07)
✓ décès toutes causes*	I vs P : - 8 % (p = 0,57) I vs A : + 4 % (p = 0,80)
Événements cardiovasculaires majeurs*	I vs P : - 9 % (p = 0,40) I vs A : + 3 % (p = 0,79)

Figure n°30 : Résultats de l'étude *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* [55]

Les résultats de cette étude nous montrent que le risque relatif d'évolution vers une insuffisance rénale terminale ou un décès chez les patients prenant 300 mg irbésartan est 20% plus faible par rapport au placebo. Ce risque relatif est également diminué de 23% pour les patients sous irbésartan comparés à ceux sous amlodipine. À noter également une diminution du risque relatif du doublement de la créatininémie chez les patients sous irbésartan de 33% comparés à ceux sous placebo et une diminution de 37% par rapport à ceux sous traitement d'amlodipine.

Actuellement, toutes les molécules présentées dans la figure 31 ont comme première indication la prise en charge de l'hypertension artérielle. Cependant, les molécules : Captopril, Lisinopril, Irbésartan et Losartan sont les seules indiquées chez les patients atteints de néphropathie diabétique avec ou sans hypertension artérielle [54].

	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Post infarctus du myocarde récent	Néphropathie diabétique avec ou sans HTA
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine				
Bénazépril	X			
Captopril	X	X	X	X
Cilazapril	X	X		
Enalapril	X	X		
Fosinopril	X	X		
Imidapril	X			
Lisinopril	X	X	X	X
Moexipril	X			
Perindopril	X	X	X	
Quinapril	X	X		
Ramipril	X	X		
Trandolapril	X		X	
Zofénopril	X		X	
Antagonistes de l'angiotensine II				
Candésartan	X	X*		
Eprosartan	X			
Irbésartan	X			X
Losartan	X	X*		X
Olmésartan	X			
Telmisartan**	X			
Valsartan	X	X*	X	

Figure n°31 : Médicaments du système rénine angiotensine [54]

1.c.2 Étude MARVAL (*MicroAlbuminaria Reduction with VALsartan*)

L'étude MARVAL a évalué la réduction de la microalbuminurie chez 332 patients diabétiques microalbuminuriques traités soit par valsartan ou par amlodipine durant 24 semaines. Les résultats sont en faveur d'une diminution de la microalbuminurie de 44% chez les patients traités par valsartan contre 8% chez les patients traités par l'amlodipine [78].

1.c.3 Étude DETAIL (*Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril*)

Cette étude randomisée a inclus 250 patients suivis durant 5 ans. Les patients ont reçu soit du telmisartan (appartenant à la famille des SARTANS) soit de l'enalapril (appartenant à la famille des IEC). Cinq ans après, ces deux traitements ont mis en évidence une diminution du DFG d'environ 16 mL/min/1,73 m² [78]. Il n'y a donc pas eu de différence significative entre ces deux traitements. Cette étude montre le fait qu'il n'y a pas de recommandation pour choisir entre un IEC ou un SARTAN. En effet, on choisit le traitement selon la tolérance des effets indésirables du patient.

Cependant ces traitements laissent 30 à 50% des patients avec un risque élevé d'évolution vers une IRC terminale (papier de Chang) [78].

1.d. Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) sont communs à ces deux classes de médicaments. Les plus fréquents sont une somnolence, des céphalées et une toux sèche cédant lors de l'arrêt de la prise du médicament [52].

La toux induite par les IEC (environ environ 8% des patients [53]) est causée par une accumulation de bradykinine. L'accumulation de bradykinine va entraîner une toux chronique disparaissant à l'arrêt du traitement [52].

De plus, on note chez ces deux médicaments quelques EI sévères :

- angio-oedèmes (plus fréquemment observés sous IEC) ;
- survenue ou aggravation d'une hyperkaliémie ;
- insuffisance rénale fonctionnelle pouvant aggraver une néphropathie existante [53].

1.e. Contre-indication

Ces médicaments sont contre-indiqués chez les personnes ayant eu un antécédent d'angio-oedème suite à la prise d'IEC ou de SARTANS.

De plus, ils sont strictement contre-indiqués chez la femme enceinte aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse pour des risques de toxicité fœtale (IR fœtale ou néonatale pouvant être fatale). Ils sont seulement déconseillés lors du premier trimestre de la grossesse [53].

Ils sont également contre-indiqués lors de sténose bilatérale des artères rénales [54].

2-Les inhibiteurs SGLT2 : nouvelle opportunité de néphroprotection

Une nouvelle famille médicamenteuse est apparue plus récemment, les inhibiteurs de SGLT2 (*Sodium Glucose Co-Transporter 2*). Ces inhibiteurs se nomment avec le segment clef : -gliflozines. Pour l'instant, à l'officine, seuls sont disponibles le FORXIGA ® (Dapagliflozine) ainsi que le JARDIANCE ® (Empagliflozine). Il existe également des associations comme par exemple le XIGDUO ® (Dapagliflozine associée à la metformine) ou encore le SYNJARDY ® (Empagliflozine associée à la metformine). Contrairement au Dapagliflozine, l'Empagliflozine n'a pas d'AMM dans la MRC.

	Indications thérapeutiques (AMM)
Dapagliflozine	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé : en association avec metformine si bien tolérée, sinon utilisation en monothérapie - Maladie rénale chronique - Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée
Empagliflozine	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé : en association avec metformine si bien tolérée, sinon utilisation en monothérapie. - Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée

Tableau n°4 : AMM des médicaments inhibiteurs de SGLT2 [67]

2.a. Pharmacologie générale

2.a.1. Mécanisme d'action

En condition normoglycémique, la quasi-totalité du glucose est filtré au niveau du TCP. Au niveau de ce TCP, on retrouve des cotransporteurs SGLT. SGLT2 va réabsorber 90% du glucose filtré et est situé dans les segment S1 et S2 du TCP. Le second, SGLT1 est lui situé au niveau du segment S3 et va être responsable de la réabsorption de 10% du glucose [76].

Le mode d'action des inhibiteurs SGLT2 va principalement être d'inhiber la réabsorption de glucose (action hypoglycémiante via une glycosurie) et de sodium par ces co-transporteurs au niveau du tube contourné proximal (TCP).

Cette nouvelle famille médicamenteuse engendre donc une diminution du capital sodé et de la rigidité artérielle entraînant une baisse de la pression artérielle [66].

Les inhibiteurs SGLT2 vont permettre une vasoconstriction de l'artériole rénale afférente ayant pour conséquence une diminution de la pression intraglomérulaire ainsi que de l'albuminurie [66].

De par la réduction de la glycémie (diminution de la glucotoxicité) ainsi que la perte de poids et de graisse (environ 300 kcal par jour en lien avec la glycosurie de 70 à 80 g/jour), on observe une amélioration de la fonction endothéliale.

De plus, ces molécules bloquent l'expression basale et induite du TGF- β 1 impliqué dans la fibrose rénale et entraînant une progression de la MRC [66].

L'hyperglycémie entraînée par le diabète ainsi que l'augmentation de la synthèse d'angiotensine II vont entraîner une croissance du TCP avec par conséquence une expression accrue des SGLT [76] responsable d'une réabsorption accrue du glucose [66].

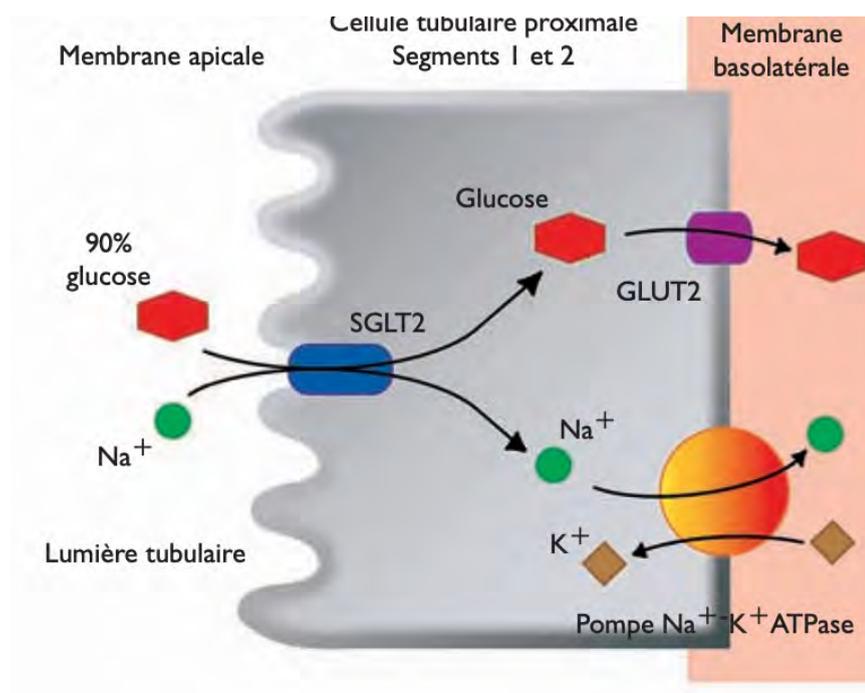


Figure n°32 : Cotransporteur SGLT2 au niveau du TCP [58]

2.a.2. Présentation Dapagliflozine

Actuellement, la dapagliflozine est le seul inhibiteur SGLT2 indiqué en France dans le traitement de la maladie rénale chronique [57]. Comme l'empagliflozine, elle est également indiquée dans le diabète de type 2, dans l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Quelle que soit son indication, la posologie est de 10 mg une fois par jour.

Par voie orale, le pic plasmatique maximal est atteint environ 2h après la prise à jeun, la biodisponibilité est de 78%. Ce médicament peut être administré en dehors ou pendant les repas, sans différences cliniquement significatives.

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques de (91% environ) [57].

La métabolisation de la Dapagliflozine est réalisée par l'UGT1A9 (glucuronyl-transferase retrouvée au niveau hépatique et rénal) résulte en un 3-O-glucuronide de dapagliflozine, métabolite inactif du médicament.

L'élimination du Dapagliflozine et de ses métabolites se fait principalement par voie urinaire. Sa demi-vie est de 12,9 heures [57]. Une adaptation de posologie peut être nécessaire en fonction du profil du patient.

Profil du patient	Adaptation de posologie
Insuffisant hépatique léger ou modéré	Aucune adaptation de posologie
Insuffisant hépatique sévère	Diminution de la posologie à 5 mg/ jour
Sujet âgés >65 ans	Aucune adaptation de posologie
DFG < 45 mL/min	Diminution de l'efficacité de la molécule chez le patient diabétique
DFG < 25 mL/min	Étude limitée donc non recommandé d'utiliser ce traitement

Tableau n°5 : Ajustement de la posologie en fonction du profil du patient [57]

2.a.3. Effets métaboliques

Plusieurs études ont montré les effets bénéfiques des iSGLT2. Tout d'abord, l'inhibition de la réabsorption de glucose entraîne une glycosurie d'environ 70 à 100 g/jour permettant une diminution de 0,5 à 1% de l'hémoglobine glyquée. De plus, il y aurait également sur 1 à 2 ans une perte de poids d'environ 2 à 3 kg ainsi qu'une baisse de la pression artérielle de 2 à 5 mmHg [58].

2.a.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables retrouvés avec les iSGLT2 sont essentiellement des infections uro-génitales favorisées par la présence de glucose dans les urines (vulvovaginite, balanite) [15]. Une sensation de vertiges, un rash, une polyurie peuvent être décrits par le patient [57].

Comme nous le verrons ci-dessous, l'étude CANVAS a montré que le risque d'être amputé était plus élevé chez les patients traités par canagliflozine [15].

Il a été relevé chez les patients traités par des inhibiteurs de SGLT2 des cas d'acidocétose euglycémique cependant, le mécanisme exact reste inconnu. Le mécanisme le plus probable

est que d'une part les iSGLT2 diminuent le taux sanguin de glucose, entraînant une diminution du rapport insuline/glucagon et donc une augmentation de la lipolyse avec la production des acides gras libres qui sont convertis en acétyl-CoA par bêta oxydation qui pourront être convertis en corps cétoniques [75]. D'autre part, la baisse d'insuline, augmente l'activité de la CPTI (carnitine palmitoyltransférase I) qui est responsable du transport des acides gras libres dans les mitochondries entraînant une augmentation de la production de corps cétoniques [75]. De plus, la production de glucagon augmente également la CPTI conduisant également à une surproduction de corps cétoniques [75].

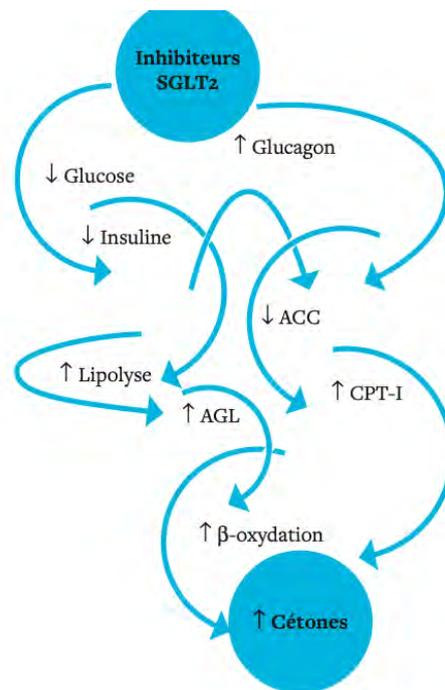


Figure n°33 : Mécanisme probabiliste de l'acidocétose euglycémique chez les patients traités par des inhibiteurs de SGLT2 [75]

2.a.5. Contre-indication

Les inhibiteurs SGLT2 ne sont pas recommandés durant la grossesse car des études sur le rat ont démontré une toxicité au deuxième et troisième trimestre sur le rein en développement du nouveau-né. L'allaitement contre indique également la prise de ce médicament car il passerait dans le lait maternel. Ces molécules ne sont également pas recommandées chez les personnes ayant un DFG < 25 mL/min en raison du manque d'étude sur ce profil de patient [57].

2.b. Présentation de l'essai clinique EMPA-REG (*empagliflozine outcome and mortality in type 2 diabetes*)

2.b.1 Modalités de l'étude

Cette étude randomisée en double aveugle a été réalisée sur 3 ans et a inclus 7020 patients atteints de DT2 avec des antécédents cardiovasculaires. Elle a comparé l'administration deux fois par jour d'empagliflozine avec deux dosages différents (10 et 25 mg) versus l'administration d'un placebo [59] [70].

2.b.2. Résultats et interprétation

Critère de jugement	Effet de l'empagliflozine <i>versus</i> placebo
Risque de mortalité cardiovasculaire	Diminution de 38 %
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Diminution de 35 %
Mortalité globale	Diminution de 32 %
Risque relatif de progression de l'insuffisance rénale	Diminution de 39%
Progression vers une macroalbuminurie	Diminution de 38%
Besoin de dialyse	Diminution de 55 %
Pression artérielle systolique (mmHg)	Diminution de 4 mmHg
Pression artérielle diastolique (mmHg)	Diminution de 1 mmHg
Différence de poids	Perte de 2 kg
HbA1c	Diminution de 0,42 %

Tableau n°6 : Résultats de l'étude EMPA-REG [59] [70]

L'empagliflozine permet donc une réduction de la progression vers une microalbuminurie, une diminution du risque de progression vers une insuffisance rénale ainsi qu'une réduction majeure du besoin de dialyse. De bons résultats ont été mis en évidence concernant les complications et la mortalité cardiovasculaire : la mortalité, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque diminuent de manière significative.

2.c.Présentation de l'essai clinique CANVAS (*Canagliflozin and cardiovascular and renal events in 2 type diabetes*)

2.c.1. Modalités de l'étude

Lors de cette étude randomisée en double aveugle, les patients ont reçu soit 100 à 300 mg de canagliflozine par jour soit un placebo. Cette étude a inclus un total de 10 142 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire qui ont été suivis pendant 4 ans en moyenne [70].

2.c.2. Résultats et interprétation

Critère de jugement	Effet de la canagliflozine versus placebo
Réduction du risque relatif de péjoration de la fonction rénale	Diminution de 47 %
Protéinurie	Diminution de 18 %
HbA1c	Diminution de 0,58 %
Pression artérielle systolique (mmHg)	Moins 3,93 mmHg
Pression artérielle diastolique (mmHg)	Moins 1,39 mmHg
Perte de poids	Perte de 1,6 kg

Tableau n°7 : Résultats de l'étude CANVAS [59] [70]

L'étude montre que le risque d'être amputé était plus élevé chez les patients traités par canagliflozine.

EMPAREG, CANVAS ainsi que d'autres études ont mis en évidence une évolution biphasique des valeurs de DFG en fonction du temps de l'étude. En effet, il a été mis en évidence une diminution d'environ 4 mL/min/1,73 m² au cours des premières semaines avec ensuite une récupération à la ligne de base de la valeur du DFG [77]. Cette variation est appelée phénomène de coche (✓), car le DFG va diminuer avant de remonter puis se stabiliser dans le temps et permettre ainsi de préserver la structure rénale. Cette chute initiale du DFG s'explique par une diminution de l'hyperfiltration au début du traitement permettant une néphroprotection. En revanche, chez les patients témoins, le DFG a diminué tout le long du suivi (figure 34) [77].

Trial ref	Active Arm	Control Arm	N (Active /Control) †	DKD	GFR/Scr	Time (Years)	eGFR Changes (mL/min/month)				P for Overall eGFR Decline ‡
							Active Arm		Control Arm		
							Within 6 Months	6 Months-End Trial	Within 6 Months	6 Months-End Trial	
SGLT2 Inhibition											
EMPAREG † [8]	Empaglifozin	Placebo	2322/2323	Yes	30-59	4,0	-0.21 *	-0.04	-0.03	-0.15	<0.001
CANVAS [9]	Canaglifozin	Placebo	5711/4276	Yes	>30	4,0	-0.50 *	-0.04	-0.18	-0.08	<0.001
DECLARE [10]	Dapaglifozin	Placebo	8581/8578	Yes	85 ± 16	4,0	-0.55 *	-0.13	-0.22	-0.21	<0.001
CREDESCENCE [11]	Canaglifozin	Placebo	2179/2178	Yes	30-90	3,5	-0.80 *	-0.21	-0.60	-0.36	<0.001
VERTIS § [14]	Ertuglifozin	Placebo	640/644	Yes	≥55	2,2	-0.33 *	0.08	-0.20	-0.06	<0.05

Figure n°34 :Tableau récapitulatif des différentes études réalisées sur les inhibiteurs de SGLT2 [77]

III- Implication du pharmacien d'officine dans la néphroprotection du patient diabétique : étude des pratiques en Occitanie

Depuis la loi HPST "Hôpital, Patients, Santé et Territoires", le pharmacien d'officine étant considéré comme le plus proche du patient, de nouvelles missions ont été confiées à ce professionnel de santé à diverses facettes afin d'améliorer les prises en charge [63]. En effet, le pharmacien officinal est celui qui voit le plus régulièrement le patient : il est donc en mesure d'effectuer une surveillance ainsi qu'un suivi, en particulier des patients diabétiques. Un suivi régulier chez ces patients ainsi que plusieurs mesures permettraient de réduire le risque d'évolution des complications du diabète (type 1 ou 2), notamment d'un point de vue néphrologique. Ces moyens de prévention passent par un contrôle de la glycémie et de la

pression artérielle afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques, par l'accompagnement lors du sevrage tabagique, par des conseils concernant l'activité physique et l'alimentation.

Nous avons décidé de réaliser un questionnaire dans le but d'effectuer un état des lieux sur les pratiques de surveillance des patients diabétiques effectuées par les pharmaciens d'officine.

A-Présentation de l'étude

Cette étude a été réalisée à l'échelle la région Occitanie grâce à un questionnaire en ligne "Google Forms" envoyé par message électronique aux pharmacies afin que les pharmaciens y répondent en ligne. De plus, nous avons diffusé ce dernier *via* certains groupes Facebook regroupant des pharmaciens. Au total, près de 430 messages ont été envoyés aux pharmacies de la région. La première diffusion du questionnaire a été réalisée le 29 août 2022. Après de multiples envois et relances, nous avons clos le questionnaire le Mardi 20 septembre 2022 afin de procéder à l'analyse des résultats.

Le questionnaire comportait douze questions regroupées comme suit :

Démographie des officines et pharmaciens participants

- Ville d'exercice de l'officine
- Dans quelle zone exercez-vous ?
- Depuis combien de temps exercez-vous?

Suivi du contrôle glycémique

- Au sein de votre officine voyez-vous régulièrement des ordonnances de patients diabétiques hypertendus ?
- Contrôlez-vous au moment de la délivrance, le carnet de suivi des patients diabétiques ?
- Fréquence de prescription de la Dapagliflozine (Forxiga) ou l'Empagliflozine (Jardiance) chez les patients atteints de diabète et d'hypertension au sein de votre officine ?

Contrôle de la pression artérielle

- Vérifiez-vous que les patients savent prendre correctement leur pression artérielle (règle des 3 R) ?

Règles hygiéno-diététiques

- Parmi les règles hygiéno-diététiques ci-dessous, lesquelles abordez-vous avec le patient diabétique hypertendu au comptoir ?

Prise en compte de la fonction rénale

- Sur la plupart des ordonnances de vos patients atteints de diabète et d'hypertension, la valeur du DFG (clairance de la créatinine) est-elle présente ?
- Utilisez-vous le logiciel GPR ou autre pour l'adaptation des posologies chez le patient atteint d'une maladie rénale chronique ?
- Avez-vous déjà réalisé une adaptation de posologie d'un médicament en fonction du DFG (ou clairance de la créatinine Cockcroft) du patient ?
- Lors de la délivrance de médicaments potentiellement néphrotoxiques, en particulier les AINS, demandez-vous au patient s'il a des problèmes rénaux ?

B- Analyse des résultats et discussions

Nous avons contacté environ 430 pharmacies sur les 1954 pharmacies de la région soit un ratio de 22,0%. La répartition géographique des officines dans la région est présentée dans le tableau 8. Nous avons obtenu une seule réponse par pharmacie contactée. Au total nous avons obtenu 102 réponses soit 23,7 % de réponses par rapport aux demandes envoyées.

1- Démographie des officines et pharmaciens participants

Département de la région Occitanie	Nombre d'officines	Nombre d'officines ayant répondu	Nombre de pharmacies ayant répondu par rapport au nombre d'officine totale
Ariège	48	10	20,8%
Aude	138	6	4,3%
Aveyron	109	5	4,5%
Gard	244	3	1,22%
Haute- Garonne	403	40	9,92%
Gers	63	4	6,34%
Hérault	385	7	1,81%
Lot	64	3	4,6%
Lozère	35	5	14,2%
Hautes-Pyrénées	92	4	4,34%
Pyrénées-Orientales	170	8	4,70%
Tarn	125	4	3,2%
Tarn et Garonne	78	3	3,84%
TOTAL	1954	102	

Tableau n°8 : Taux de réponse au questionnaire

La première question reposait sur le lieu d'exercice officinal. Voici les réponses des villes que nous avons obtenues.

Nous avons inséré sur une carte de la région Occitanie des points rouges représentant les

villes où nous avons eu des réponses au questionnaire. Plus le diamètre de ces points est important plus le nombre de réponses relevées est conséquent : figure 35.

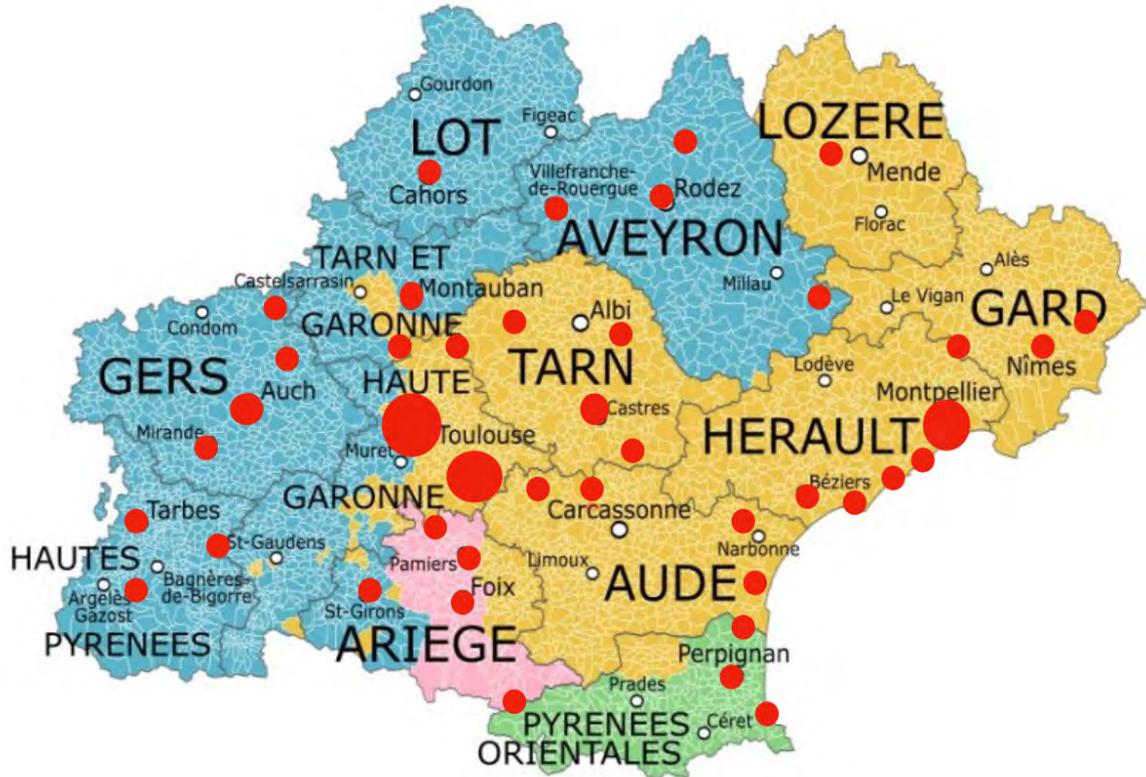


Figure n°35 : Réponses par ville au sein de la région Occitanie

[61]

Dans quelle zone exercez vous ?

102 réponses

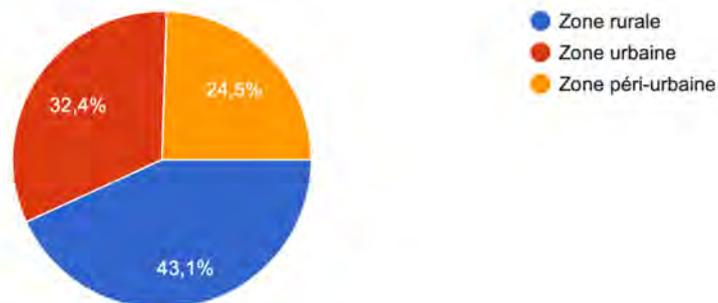


Figure n°36 : Zones d'exercice

Cette deuxième question interrogeait sur la zone d'exercice. Nous pouvons remarquer que nous avons réussi à toucher à peu près tous les secteurs puisque nous avons eu 32,4 % pour la zone urbaine, 24,5 % pour la péri-urbaine et 43,1 % pour la zone rurale.

Depuis combien de temps exercez-vous?

102 réponses

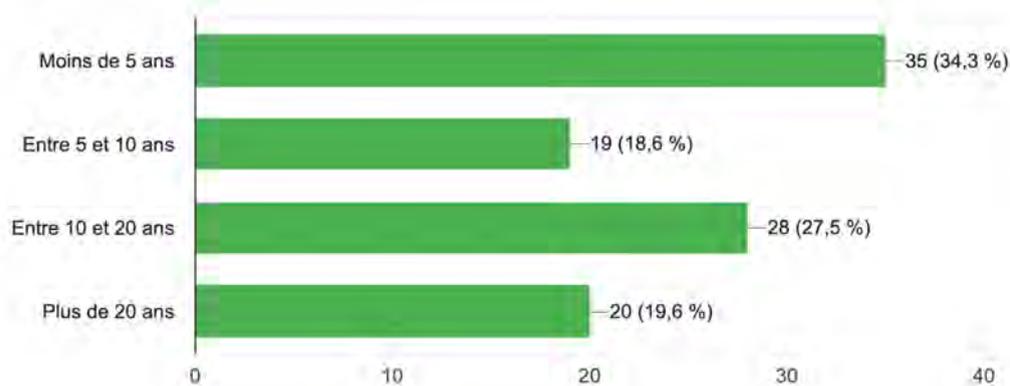


Figure n°37 : Expérience des pharmaciens ayant répondu

Concernant la durée d'exercice, les jeunes diplômés (moins de 5 ans d'exercice) ont été les plus nombreux à répondre avec un total de 35 votes. Suivent les 5-10 ans et 10-20 ans avec respectivement 19 et 28 pharmaciens. Dans la catégorie des plus expérimentés, nous avons réussi à recueillir 20 participations au questionnaire. Somme toute, nous avons réussi à toucher des pharmaciens de tous degrés d'expériences.

2- Suivi du contrôle glycémique

Au sein de votre officine voyez vous régulièrement des ordonnances de patients diabétiques hypertendus ?

102 réponses

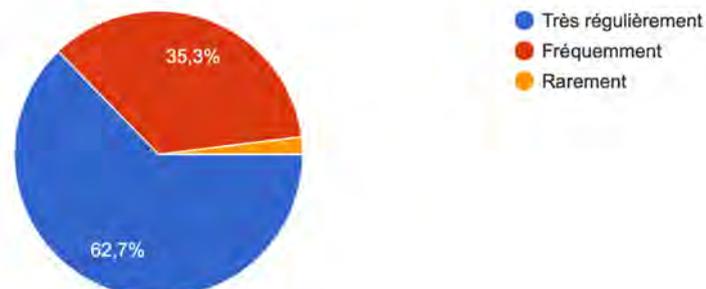


Figure n°38 : Évaluation du nombre de patients diabétiques hypertendus au sein des officines interrogées

Cette question cible la fréquentation de l'officine par des patients diabétiques hypertendus. Une grande majorité des officines ayant répondu (62,7%) en rencontre de manière très régulière, 35,3% de manière fréquente. 2 % des pharmacies seulement rapportent en rencontrer rarement. Ces résultats confirment bien les données épidémiologiques, avec une pathologie à forte prévalence en continuelle évolution. Cependant, nous aurions sûrement dû formuler notre question autrement. En effet, nous avons fait la distinction entre les diabétiques hypertendus et les normotendus, cela peut être responsable de la réponse "Rarement" de la part de certains pharmaciens.

Contrôlez vous au moment de la délivrance, le carnet de suivi des patients diabétiques ?

102 réponses

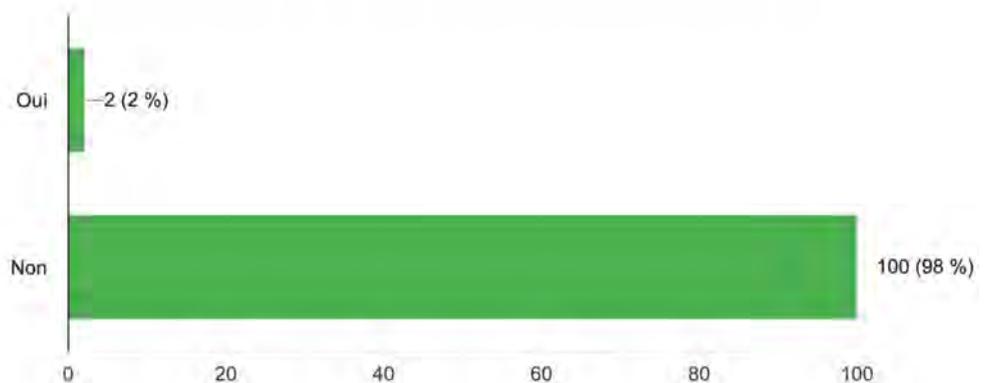


Figure n°39 : Nombre de pharmaciens contrôlant le carnet des patients diabétiques au moment de la délivrance

Les réponses à cette question montrent que la quasi-totalité (98 %) des pharmaciens participants estiment ne pas contrôler le carnet de suivi des patients diabétiques hypertendus lors de la délivrance. *A contrario*, 2 % le contrôle à chaque délivrance.

Les résultats à cette question peuvent s'expliquer par le fait que ce sont seulement les patients diabétiques sous insuline qui disposent d'un carnet. De plus, de nos jours de nombreuses applications permettent de tracer automatiquement des courbes glycémiques digitales.

Une autosurveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2 doit être mise en place si le patient bénéficie d'une insulinothérapie. Cette autosurveillance doit être effectuée au moins 4 fois par jour si le patient effectue plus d'une injection contre 2 à 4 fois par jour si ce dernier n'exerce qu'une seule injection par jour [32].

L'équipe officinale peut également surveiller l'équilibre glycémique via l'HbA1c (reflète l'équilibre glycémique durant les trois mois précédents).

Fréquence de prescription de la Dapagliflozine (Forxiga) ou l'Empagliflozine (Jardiance) chez les patients atteints de diabète et d'hypertension au sein de votre officine ?
102 réponses

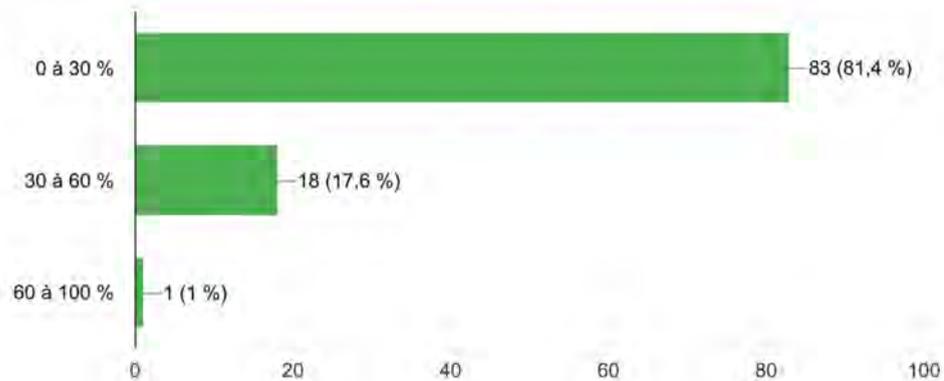


Figure n°40 : Fréquence de prescription des inhibiteurs de SGLT2 à l'officine

La fréquence de prescription de la Dapagliflozine (Forxiga ®) ou de l'Empagliflozine (Jardiance ®) chez les patients atteints de diabète et d'hypertension est une question pertinente car elle est praticien dépendant. Ce sont des médicaments récents qui vont s'étendre au fur et à mesure du temps. Pour l'instant, comme nous le confirment les résultats, ils sont prescrits minoritairement : chez 0 à 30% des patients diabétiques hypertendus au sein de 83 officines contre 30 à 60% dans 18 officines. La prescription de ces traitements chez le patient diabétique pourrait évoluer voire devenir majoritaire et le traitement de référence.

Nous aurions peut-être dû différencier les deux puisque seul le Forxiga ® a pour le moment l'AMM dans le traitement de la MRC

3- Contrôle de la pression artérielle

Vérifiez-vous que les patients savent prendre correctement leur tension (règle des 3 R) ?

101 réponses

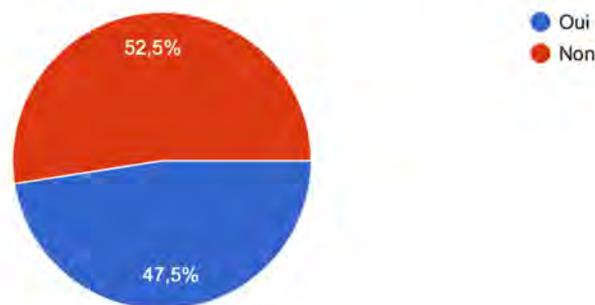


Figure n°41 :Vérification par le pharmacien de la bonne mesure tensionnelle par les patients (règle des 3R)

Cette question interroge sur le contrôle de la bonne prise de pression artérielle par le patient. Les résultats sont assez satisfaisants car 47,5 % des pharmaciens contrôlent la maîtrise de la prise tensionnelle contre 52,5 % qui estiment ne pas le faire. La mesure tensionnelle en respectant la règle des 3R est la méthode de référence afin de vérifier l'état tensionnel du patient. L'assurance maladie met à disposition une fiche à donner au patient afin de lui rappeler les modalités d'autosurveillance tensionnelle et de d'inscrire les résultats afin de les montrer à son médecin ou son pharmacien (figure 42). L'objectif de la pression artérielle chez le diabétique reste inférieur à 130 mmHg de systolique et inférieur à 80 mmHg de diastolique.



RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

Pour affirmer le diagnostic d'une hypertension artérielle et pour mettre en place un traitement adapté et efficace, le médecin propose la réalisation d'un relevé d'automesure par le patient lui-même. En effet, la tension artérielle d'une personne en bonne santé n'est pas stable. Elle fluctue en fonction de l'environnement. Émotion, stress, activité physique... influent directement sur la pression artérielle.



QUAND EFFECTUER LA MESURE DE VOTRE TENSION ?

La règle des 3 mesurés :

- La tension artérielle est mesurée 3 fois le matin au début du petit-déjeuner avant toute prise de médicaments et 3 fois le soir avant le coucher (avec un intervalle de 2 minutes entre chaque mesure) ;
- Pendant 3 jours consécutifs.

Modalités de mesure de la tension : en position assise, après 5 minutes de repos.



COMMENT REMPLIR LE RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE ?

Inscrivez tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre pour la pression systolique et diastolique.

- Systolique = pression systolique = pression maximum
- Diastolique = pression diastolique = pression minimum

Calculez votre moyenne :

- moyenne systolique > additionnez l'ensemble des mesures systoliques et divisez par 18
- moyenne diastolique > additionnez l'ensemble des mesures diastoliques et divisez par 18

En cas de doute, votre médecin effectuera cette moyenne.

	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3	
	systolique	diastolique	systolique	diastolique	systolique	diastolique
Matin						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Soir						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

MOYENNE SYSTOLIQUE	MOYENNE DIASTOLIQUE

Nom : _____ Prénom : _____
Période du relevé : du _____ au _____
Traitement : _____

Montrez ce document à votre médecin lors de la prochaine consultation

Figure n°42 : Relevé d'automesure tensionnelle [64]

4- Règles hygiéno-diététiques

Parmi les règles hygiéno-diététiques ci-dessous, lesquelles abordez-vous avec le patient diabétique hypertendu au comptoir ?

102 réponses

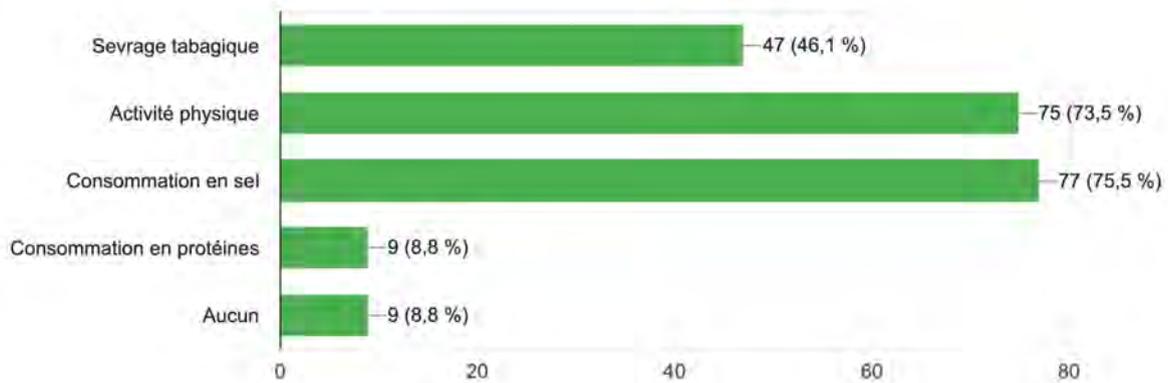


Figure n°43 : Règles hygiéno-diététiques abordées par le pharmacien

Cette question permet de mettre en lumière les principaux points de conseils hygiéno-diététiques abordés par le pharmacien au moment de la délivrance.

Un premier point inquiétant est l'absence totale de moyens de conseils hygiéno-diététiques donnés aux patients dans 9 officines ayant répondu.

Dans les officines pratiquant ce type de conseil, l'activité physique ainsi que la consommation de sel arrivent en tête avec un total de votes de 75 et 77 respectivement.

Suit le sevrage tabagique avec 47 votes, ce qui montre un défaut de prévention et d'accompagnement dans plus de la moitié des officines participantes pour ces patients à risques de néphropathie. Il serait important que le sevrage tabagique soit au moins aussi abordé que l'activité physique ou que la consommation en sel au vu des nombreux mécanismes toxiques du tabac sur les reins.

Il est souvent nécessaire d'être accompagné par un professionnel de santé afin d'effectuer un sevrage. La HAS préconise "La prise en charge du sevrage tabagique comporte un accompagnement par un professionnel de santé permettant un soutien psychologique, et un traitement médicamenteux si nécessaire". Depuis le 1er janvier 2019, les substituts

nicotiniques sont remboursés à 65%. Il existe différentes formes de substitut nicotiniques tels que les gommes, les comprimés, les pastilles, les inhalateurs ou sprays buccaux ainsi que des patchs (qui peuvent être couplés à la forme orale afin de réduire au maximum l'envie de fumer) [65].

Contrairement à la consommation en sel, la consommation en protéines est très peu abordée avec 9 votes seulement. Ce faible pourcentage est dû au manque d'information et communication à ce sujet. En effet pour la consommation sodée il y a eu énormément de campagnes d'information sur les risques encourus par une consommation sodée excessive. Des recommandations sont même données par le Plan National Nutrition et Santé (PNNS) pour la population générale.

De plus, l'impact de la réduction de l'apport protéique sur l'évolution de la MRC reste discuté.

Il serait cependant important de mener des campagnes de prévention concernant la consommation de protéines chez le patient à risque de néphropathies. Il faut informer le patient des aliments à éviter qui sont riches en sel et protéines [13].

Les pharmaciens doivent inciter les patients à faire appel à un diététicien, si ils peinent à réduire ces apports, mais aussi à partir des stades 3 et 4 de l'IRC afin de déterminer les apports personnels souhaitables (en sel, protéines, potassium...) [32].

Le pharmacien peut montrer l'intérêt de l'activité physique chez ce type de patient et l'aider à fixer des objectifs atteignables. Selon la HAS, il faudrait pratiquer 30 minutes d'activité physique cinq fois par semaine ainsi que deux séances de renforcement musculaire [13].

5- Prise en compte de la fonction rénale

Sur la plupart des ordonnances de vos patients atteints de diabète et d'hypertension, la valeur du DFG (ou la clairance de la créatinine Cockcroft) est-elle présente ?

102 réponses

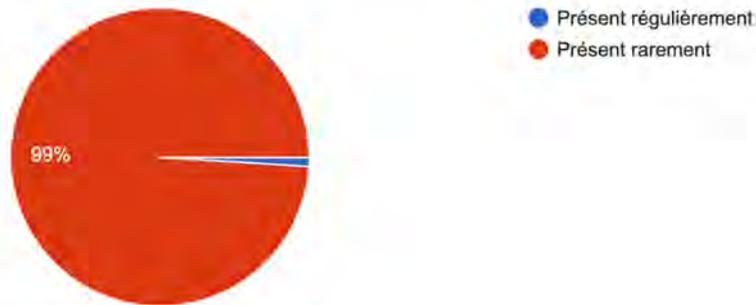


Figure n°44 : Présence de la valeur du DFG sur les ordonnances

La question 8 met en évidence une présence rare du DFG (ou clairance de la créatinine Cockcroft) sur la quasi-totalité des ordonnances. Seule une officine sur 102 estime qu'elle est présente régulièrement. Or, il est indispensable pour le pharmacien d'avoir accès à ce DFG afin de pouvoir adapter les posologies lors de la délivrance ainsi que de suivre l'évolution de la maladie rénale chronique.

Le pharmacien peut porter un regard sur la valeur du DFG du patient ainsi que lui demander les résultats de l'albuminurie afin de suivre la progression de la maladie rénale. Ce suivi permet en cas de progression d'adapter la prise en charge et par conséquent de réduire l'évolutivité ainsi que le risque de complications. En fonction des résultats biologiques et du contexte, le pharmacien ou le médecin généraliste doivent orienter vers certains spécialistes. Lorsque les objectifs du traitement ne sont pas atteints, les patients doivent avoir recours au cardiologue afin de limiter les complications cardiovasculaires ainsi qu'à l'endocrino-diabétologue afin d'essayer d'atteindre l'objectif glycémique du patient.

RISQUE DE PROGRESSION DE L'ATTEINTE RÉNALE CHRONIQUE SELON LA GFR (GLOMERULAR FILTRATION RATE) ET LE NIVEAU D'ALBUMINURIE			STADES DE L'ALBUMINURIE			
			A1	A2	A3	
			Optimal / normal élevé	Élevé	Très élevé	
			< 30 mg / g < 3 mg / mmol	30-300 mg / g 3-30 mg / mmol	> 300 mg / g > 30 mg / mmol	
CATÉGORIES DE GFR (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normale ou élevée	≥ 90	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)
	G2	baisse légère	60-89	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)
	G3a	Baisse légère à modérée	45-59	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)
	G3b	Baisse modérée à sévère	30-44	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (3x/an)
	G4	Baisse sévère	15-29	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (+4x/an)
	G5	Insuffisance rénale terminale	< 15	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)

Vert : Risque faible de progression de l'atteinte rénale chronique; **Jaune** : Risque modéré de progression de l'atteinte rénale chronique; **Orange** : Risque élevé de progression de l'atteinte rénale chronique; **Rouge** : Risque très élevé de progression de l'atteinte rénale chronique
+ nombre de consultations par an

Figure n°45 :Risque de progression de l'atteinte rénale chronique [59]

Avez-vous déjà réalisé une adaptation de posologie d'un médicament en fonction du DFG (ou clairance de la créatinine Cockcroft) du patient ?

102 réponses

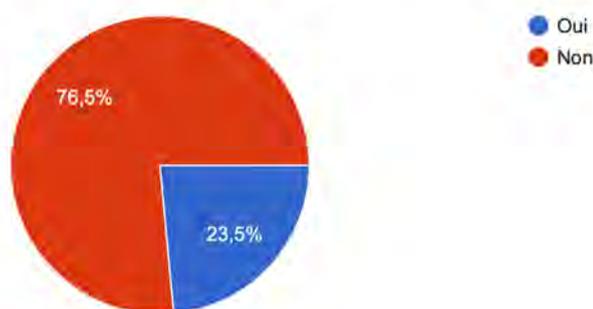


Figure n°46 : Pharmaciens ayant déjà réalisé une adaptation de posologie

Les résultats nous montrent que près d'un quart des pharmaciens (23,5%) ayant répondu au sondage ont déjà réalisé une adaptation de posologie en fonction du DFG (ou de la clairance de la créatinine Cockcroft). Comme développé auparavant, il est nécessaire que la valeur du DFG du patient soit inscrit sur l'ordonnance ou que le patient amène un bilan biologique.

Lorsqu'un patient est atteint d'une maladie rénale chronique, il est essentiel de vérifier si les

médicaments présents sur l'ordonnance sont adaptés à la fonction rénale. Une réduction de posologie ou un arrêt d'utilisation du médicament est préconisé à partir de certains DFG.

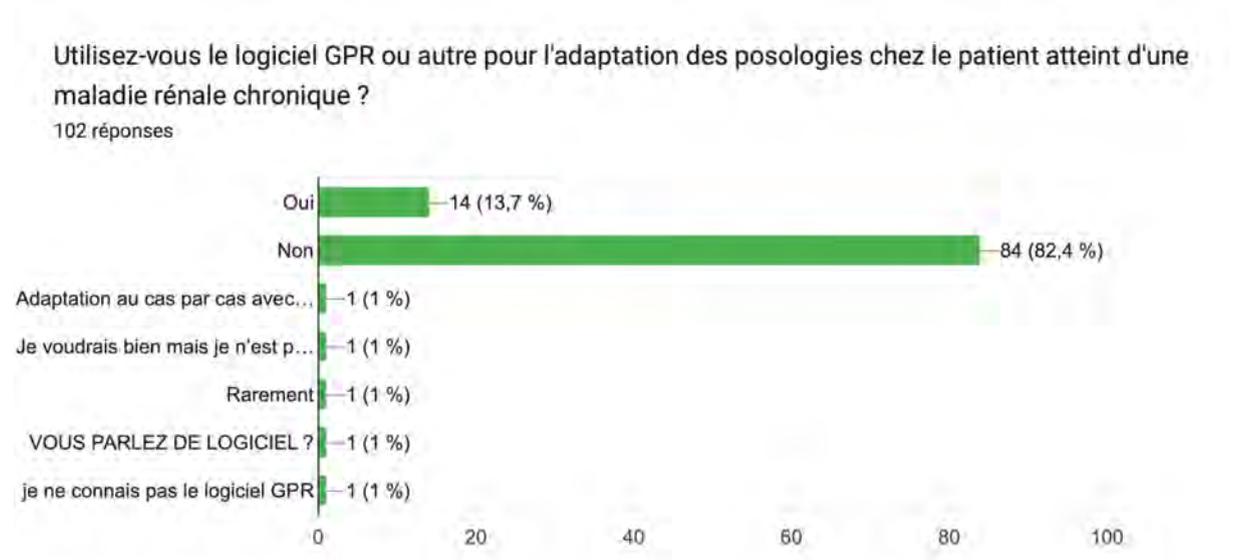


Figure n°47 : Nombre de pharmaciens utilisant des logiciels pour l'adaptation de posologies

Cette question nous montre que la grande majorité des pharmaciens (82,4%) interrogés n'utilisent pas de logiciel afin d'adapter au mieux la posologie chez le patient insuffisant rénal. *A contrario*, 14,7 % utilisent différents logiciels pour rectifier la posologie qui sera personnalisée au patient en fonction de la clairance de la créatinine.

Cette absence d'utilisation de logiciel permettant l'adaptation de posologie peut s'expliquer par le fait que les pharmaciens ne connaissent pas le DFG du patient car ce dernier, nous l'avons vu grâce à la question précédente, semble exceptionnellement présent sur l'ordonnance. Cette grande majorité de réponses négatives peut également être imputable au manque de connaissance des outils d'aides disponibles à l'officine pour adapter au mieux la posologie.

6- Néphrotoxicité médicamenteuse

Lors de la délivrance de médicaments potentiellement néphrotoxiques, en particulier les AINS, demandez-vous au patient s'il a des problèmes rénaux ?

102 réponses

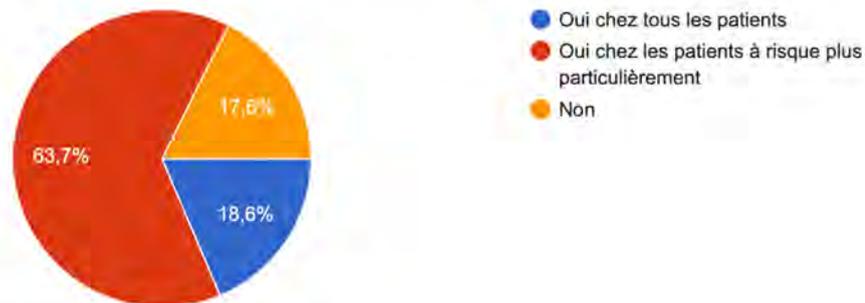


Figure n°48 : Vérification des antécédents néphrologiques lors de la délivrance de médicaments potentiellement néphrotoxiques

18,6 % des pharmaciens de l'étude estiment vérifier chez tous les patients l'absence de problème rénal lors de la délivrance de médicaments potentiellement néphrotoxiques (en particulier les AINS), 63,7% seulement chez les patients à risque et 17,6 % ne le demandent pas. Les réponses à cette question sont plutôt encourageantes et montrent la bonne surveillance globale effectuée par ce professionnel de santé.

En effet, au niveau rénal, la concentration médicamenteuse peut être 300 à 1000 fois plus importante que dans d'autres tissus de l'organisme [62]. De plus, le rein a un rôle de filtration, réabsorption et de concentration des urines. Par conséquent, il y a donc des effets néfastes de certains médicaments au niveau rénal.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), doivent être prescrits avec extrême précaution chez les patients diabétiques hypertendus. En effet, le mécanisme néphrotoxique des AINS passe par l'inhibition des cyclo-oxygénases qui vont être responsable d'une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices (PGE2) au niveau de l'artériole afférente, entraînant une diminution de la filtration glomérulaire. La prise prolongée d'AINS peut donc entraîner une insuffisance rénale aiguë d'autant plus embêtante si le patient est diabétique et présente une MRC/IRC. D'autres complications plus graves telles qu'une nécrose papillaire rénale ainsi qu'une insuffisance rénale chronique peuvent également survenir.

Les AINS à libération prolongée sont plus néphrotoxiques que ceux à court délai d'action. La prise au long cours d'AINS favorise elle aussi le risque de développer ou d'aggraver une néphropathie [62]. La prise d'AINS chez le sujet normal n'a presque pas d'incidence sur la fonction rénale.

Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-joint, de nombreux autres médicaments sont responsables de néphrotoxicité. Parmi ces médicaments nous retrouvons une grande majorité d'antibiotiques, tels que les aminosides qui sont à risque de nécrose tubulaire aiguë par effet toxique direct [62].

Classe, sous-classe ou principe actif	Lésion rénale
Analgésiques (abus chronique)	Insuffisance rénale chronique
Antibiotiques	
aminosides	Nécrose tubulaire aiguë
bêtalactamines	Néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire
céphalosporines	Néphropathie interstitielle aiguë
fluoroquinolones	Néphropathie interstitielle aiguë
sulfamides	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
rifampicine	Néphropathie interstitielle aiguë
vancomycine	Néphropathie interstitielle aiguë
Anticancéreux	
5-FU	Néphropathie vasculaire aiguë
anti-VEGF	Néphropathie vasculaire aiguë
bléomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
carmustine	Néphropathie interstitielle chronique
cisplatine	Nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique
gemcitabine	Néphropathie vasculaire aiguë
ifosfamide	Insuffisance rénale chronique
méthotrexate	Obstruction tubulaire
mitomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antimycotiques : amphotéricine B	Insuffisance rénale fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë
Antiparasitaires	
pentamidine	Nécrose tubulaire aiguë
quinine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antirhumatismaux	
AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou pas)	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire, hypertension artérielle
allopurinol	Néphropathie interstitielle aiguë
bisphosphonates IV (dont acide zolédronique)	Néphropathie glomérulaire
Antiviraux	
aciclovir	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
adéfovir	Nécrose tubulaire aiguë
foscarnet	Nécrose tubulaire aiguë, néphropathie glomérulaire, obstruction tubulaire
ganciclovir	Obstruction tubulaire
ténofovir	Syndrome de Fanconi, insuffisance rénale chronique
Immunosuppresseurs	
ciclosporine	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique

Classe, sous-classe ou principe actif	Lésion rénale
interféron	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie glomérulaire
interleukine 2	Insuffisance rénale fonctionnelle
tacrolimus	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, insuffisance rénale chronique
immunoglobulines	Nécrose tubulaire aiguë
Médicaments du système cardiovasculaire	
bloqueurs du SRA : IEC, ARA II, aliskiren	Insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, hyperkaliémie
dextran	Nécrose tubulaire aiguë
diurétiques de l'anse et thiazidiques	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë
méthildopa	Néphropathie interstitielle aiguë, sclérose rétropéritonéale
Médicaments du système digestif	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Néphropathie interstitielle aiguë
anti-H2 : cimétidine, ranitidine	Néphropathie interstitielle aiguë
mésalazine	Insuffisance rénale chronique
Médicaments de l'hémostase	
clopidogrel, ticlopidine	Néphropathie vasculaire aiguë
héparine	Embols de cholestérol
streptokinase, ténecteplase	Embols de cholestérol
warfarine	Néphropathie interstitielle aiguë, embols de cholestérol
Médicaments du système endocrinien	
estrogènes	Néphropathie vasculaire aiguë
propylthiouracile	Néphropathie interstitielle aiguë
Médicaments du système nerveux	
carbamazépine	Néphropathie interstitielle aiguë
dérivés de l'ergot	Sclérose rétropéritonéale
lithium	Néphropathie glomérulaire, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique
phénytoïne	Néphropathie interstitielle aiguë
acide valproïque	Néphropathie interstitielle aiguë

Figure n°49 : Principaux médicaments responsables de néphrotoxicité [13]

C- Analyse des biais

Un des premiers biais présent dans cette étude est le biais de sélection car nous avons réalisé l'étude sur une population réduite au sein de la région Occitanie. De plus, nous avons choisi les pharmacies sollicitées (en fonction de l'accessibilité à leurs coordonnées afin de leur transmettre le questionnaire), il n'y a pas eu de tirage au sort.

Nous avons essayé de limiter le biais d'information en standardisant et en délivrant un même questionnaire à tous les pharmaciens contactés. Cependant il peut y avoir un biais d'interprétation en fonction de la compréhension des questions.

De plus, ce questionnaire a aussi pu être impacté par le biais de prévarication (omission volontaire ou mensonge) sur certaines réponses de l'adaptation de posologie ou du relevé tensionnel par exemple car même si ce questionnaire était anonyme, le pharmacien devait notifier le lieu d'exercice de l'officine, ce qui pouvait lui faire craindre d'être identifié.

Notre étude était rétrospective ce qui a pu être à l'origine d'un biais de mémorisation. Les pharmaciens ayant répondu à certaines questions du type : "Avez-vous déjà réalisé une adaptation de posologie d'un médicament en fonction du DFG (ou clairance de la créatinine Cockcroft) du patient ?" ont pu oublier leurs interventions lors d'adaptation de posologie chez le patient insuffisant rénal.

Cette étude a également été confrontée au biais de non réponse (ne pas répondre au questionnaire). Ce dernier est dû au "droit de refus" de réponse au questionnaire. Le manque de temps, l'utilisation irrégulière de la boîte mail ou le non intérêt pour cette étude de la part de certains pharmaciens d'officine peuvent expliquer ce biais.

CONCLUSION

Au vu du développement de cette thèse, il apparaît que la néphroprotection, en particulier chez le diabétique, qu'il soit normo- ou hypertendu, est une démarche de prévention et de soin multifactorielle qui doit s'exercer à différents niveaux. Un suivi régulier et un contrôle de la pression artérielle et de la glycémie de ces patients permet de réduire l'évolution d'une éventuelle néphropathie chez ces patients. De plus, l'arrivée de nouvelles classes pharmacologiques néphroprotectrices (en particulier les inhibiteurs de SGLT2) permettra vraisemblablement d'élargir l'arsenal thérapeutique déjà présent.

Avant de réaliser cette étude nous pensions que le pharmacien ne jouait pas pleinement son rôle de suivi et d'accompagnement chez les patients diabétiques hypertendus. Cette hypothèse est confirmée par cette étude. En effet, cette étude nous a montré que, sur certains points, les pharmaciens d'officine assurent déjà une action de suivi et de prévention mais qu'ils peuvent faire mieux afin d'obtenir une diminution du risque de complications néphrologiques et autres. Cette amélioration de la pratique pourrait être effectuée *via* des formations continues sur le thème de la prévention à l'officine des complications du diabète. Lors de cette étude, nous nous sommes heurtés à quelques limites. Premièrement, par souci d'efficacité, nous avons contacté les pharmaciens seulement *via* internet. De plus, il a été impossible d'atteindre tous les pharmaciens, l'adresse mail de certaines pharmacies étant difficilement accessibles ou même inaccessibles pour certaines. Une autre limite de cette étude est le fait que nous n'avons posé que des questions fermées en choisissant des réponses préformulées. De ce fait, ceci ne nous a donc pas permis d'explorer la pensée réelle des pharmaciens interrogés. Cependant, ces réponses préformulées nous ont apporté une plus grande facilité dans l'analyse des réponses.

L'étude a seulement été réalisée dans la région Occitanie, les résultats auraient peut-être été différents dans d'autres régions de France.

Afin d'apporter des ressources au pharmacien d'officine, nous avons réalisé une fiche mémo sur la néphroprotection à l'officine (figure 50). Nous envisageons d'envoyer cette fiche à tous les pharmaciens contactés lors de cette étude. Nous comptons également leur envoyer les résultats de l'étude auxquels ils ont participé.

Dans les années à venir, le métier de pharmacien d'officine va continuer d'évoluer, ce dernier sera de plus en plus proche du patient afin d'être au cœur de sa prise en charge. Les futures

nouvelles missions permettront une meilleure prise en charge, un suivi adapté et personnel auprès de chaque patient par une équipe pluriprofessionnelle (notamment avec une collaboration médecin-pharmacien), réduisant ainsi un grand nombre de complications.

Néphroprotection du patient diabétique hypertendu à l'officine

Maitrise de la pression artérielle (PA)

objectif de PA : <130 mmHg de systolique et < à 80 mmHg de diastolique

• Appliquer la règle des 5 R :

- Faire les mesures durant 5 jours d'affilée
- Faire 5 mesures espacées d'une à deux minutes après 5 minutes passées au repos, le matin à jeun et avant d'avoir pris les traitements
- Effectuer 5 mesures le soir espacées d'une à deux minutes avant le coucher



Consommation sodée

Objectif de consommation de sel : moins de 5 grammes par jour



- Limiter la consommation de gâteaux apéritifs et biscuits
- Remplacer le sel dans les plats par des épices
- Goûter le plat avant de le resaler et éviter les plats préparés
- Favoriser "le fait maison"
- Éviter autant que possible les fromages très salés ainsi que les charcuteries
- Limiter le pain, le sel de table ainsi que les eaux enrichies en sodium tels que les eaux pétillantes

Sevrage tabagique

- Le tabac possède de très nombreux effets néphrotoxiques
- Accompagnement du patient sur le sevrage tabagique
- Utilisation de patchs, gommes etc...



Activité physique



- Élément essentiel de la prise en charge chez ce type de patient
- Recommandations : effectuer 150 minutes d'activité physique aérobie (course, vélo...) par semaine réparties sur 3 jours, accompagnées sur les autres jours de 2 à 3 séances d'exercices de résistances (renforcement musculaire)
- Questionnaire de Ricci et Gagnon (disponible en ligne) afin d'évaluer l'activité du patient

Contrôle de l'IMC et des paramètres lipidiques

- Ne pas sauter de repas, éviter de consommer des acides gras saturés et privilégier la consommation des acides gras insaturés et consommer des fibres alimentaires
- Les apports journaliers doivent être réguliers d'un jour à l'autre et les apports en glucides étalés sur la journée
- Établissement d'une concentration de cholestérol LDL cible (fraction athérogène) en fonction du risque cardiovasculaire et de l'évolution du diabète
- Recommandations consultable sur : <https://www.cardio-amlife.fr/Actualites/A-la-une/Dyslipidémie-du-patient-diabétique-stratifications-différences-stratégies-thérapeutiques-similaires2>



Consommation de protéines

Objectif 0,6 à 0,7 g/kg/j

- Chez les patients à risque de néphropathie, le régime en protéines doit être réduit à 0,6 à 0,7 g/kg/j
- Réduire la consommation de protéines ralentit la dégradation de la fonction rénale

Médicaments néphrotoxiques

- Vérifier la potentielle prescription de médicaments néphrotoxiques
- Attention à l'automédication
- Liste médicaments néphrotoxiques disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide_mrc.pdf

Adaptation de posologie

- Adaptation de posologie (avec accord du médecin) quand présence de DFG sur l'ordonnance
- Utilisation d'outils en ligne afin d'adapter au mieux la posologie
- Site GPR disponible en ligne : <http://sitegpr.com/fr/>

Figure n°50 : Fiche mémo de néphroprotection

Bibliographie

[1] Institut National Du Cancer. (s. d.). *Anatomie du rein - Cancer du rein*. Consulté le 30 mars 2022, à l'adresse :

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>

[2] Fournaux Coralie. (2020, septembre.). *Insuffisance rénale chronique à l'officine : prévention et prise en charge* [Thèse en Pharmacie]. Faculté de pharmacie de Marseille.

[3] Gueutin, V., Deray, G. & Isnard-Bagnis, C. (2012, mars). Physiologie rénale. *Bulletin du Cancer*, 99(3), 237-249. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1482>

[4] Bernard Lacour. (2013, avril). Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue francophone des Laboratoires*, 2013, 25-37.

[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71993-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71993-2)

[5] *Éléments de physiologie rénale*. (2018, septembre). cuen.fr. Consulté le 5 avril 2022, à l'adresse http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/01-nephrologie_8e-edition_chap1.pdf

[6] Yohan Bignon. (2007). *Physiologie et Physiopathologie des transports transépithéliaux du tubule proximal* [Thèse de doctorat]. Université Pierre et Marie Curie.

[7] Rôle de la paracelline-1 dans l'hypomagnésémie hypercalciurie familiale (HHF) (s. d.). *DocPlayer*.

Consulté le 17 mars 2022, à l'adresse :

<https://docplayer.fr/89451185-I-role-de-la-paracelline-1-dans-l-hypomagnese-mie-hypercalciurie-familiale-hhf.html>

[8] Bertocchio, J. P. & Jaisser, F. (2011, juin). Aldostérone et pathologies rénales : une notion émergente avec des implications thérapeutiques importantes. *Néphrologie & ; Thérapeutique*, 7(3), 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.10.012>

[9] Masson Elodie. (2005.). *Rôle des gangliosides dans les perturbations de la prolifération des péricytes rétiniens et des cellules mésangiales rénales* [Thèse de doctorat en biochimie]. Insa de Lyon.

[10] Podocytose et transdifférenciation des podocytes dans les glomérulonéphrites humaines. Une étude immunomorphologique – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. (2005, mars). *Académie nationale de médecine*. Consulté le 19 mai 2022, à l'adresse : <https://www.academie-medecine.fr/podocytose-et-transdifferentiation-des-podocytes-dans-les-glomerulonephrites-humaines-une-etude-immunomorphologique/>

[11] *Le rôle des reins*. (2021.). Hémodialyse Aix en Pce. Consulté le 7 mai 2022, à l'adresse : <https://www.dialyse-provence.com/fr/insuffisance-renale/role-des-reins>

[12] Frank O'Brien. (2021, 6 juillet). *Néphropathie diabétique*. Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le 23 juin 2022, à l'adresse : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladies-glom%C3%A9rulaires/n%C3%A9phropathie-diab%C3%A9tique>

[13] *Guide de parcours de soins- Maladie rénale chronique (MRC)*. (2021, 1 juillet). HAS santé. Consulté le 27 juin 2022, à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf

[14] *Agence de la biomédecine*. (2021, 14 octobre). Consulté le 26 juillet 2022, à l'adresse : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf

[15] Les inhibiteurs des SGLT-2 dans la prise en charge du diabète de type 2 | Louvain Médical. (2018). *Louvainmédical*. 137 (9): 506-509. Consulté le 5 août 2022, à l'adresse : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-inhibiteurs-des-sgl-2-dans-la-prise-en-charge-du-diabete-de-type-2>

[16] K. Gariani, S. de Seigneux, A. Pechère-Bertschi, P.-Y. Martin & J. Philippe. (2012). Néphropathie diabétique. *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 23 mai 2022, à l'adresse : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-330/nephropathie-diabetique>

[17] Wikipedia contributors. (2013). *Réaction de Maillard*. Wikipédia. Consulté le 30 juin 2022, à l'adresse : https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9action_de_Maillard

[18] F.Livio, J. Biollaz & M. Burnier. (2008). Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 14 mai 2022, à l'adresse : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-181/estimation-de-la-fonction-renale-par-l-equation-mdrd-interet-et-limites-pour-l-adaptation-des-doses-de-medicaments>

[19] C. Isaza, P.-Y. Martin & S. de Seigneux. (2012). Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques. *Revue médicale suisse*. Consulté le 9 juin 2022, à l'adresse : https://www.revmed.ch/view/501239/4126691/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012-08s_sa06_art06.pdf

[20] M. El Fadl Yassine. (2012, avril.). Dépistage de la néphropathie diabétique avérée dans la région Fes-boulemane [Thèse de doctorat en médecine]. Université sidi Mohammed Ben Abdellah.

[21] *Néphropathies diabétiques*. (2018). Cuen. Consulté le 4 avril 2022, à l'adresse : http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/11-nephrologie_8e-edition_chap11.pdf

[22] J. Julien. (2006, janvier). Prise en charge de la néphropathie diabétique : jusqu'où va la néphroprotection ? *Réalités cardiologiques*. Consulté le 18 avril 2022, à l'adresse : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/01/044.pdf>

[23] Rubin, S., Boulestreau, R., Couffignal, T., Combe, C. & Girerd, X. (2020, novembre). La dégradation inquiétante du contrôle de l'hypertension artérielle en France : notre alerte à destination des néphrologues. *Néphrologie & ; Thérapeutique*, 16(6), 347-352.
<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2020.10.001>

[24] *Le diabète en France : les chiffres 2020*. (2021, novembre.). Consulté le 30 juillet 2022, à l'adresse :
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>

[25] Menno T. Pruijm. (2009). Hypertension artérielle et insuffisance rénale. *Forum Med Suisse*. Consulté le 7 mai 2022, à l'adresse
<https://cmapublic3.ihmc.us/rid=1T4L93RC2-K4DJ5P-9Y0/HTA%20et%20IRC.pdf>

[26] Fernoux Juliette. (2018, juin.). *La néphroprotection en médecine générale : pratiques médicales et limites* [Thèse d'exercice en médecine]. Université Claude Bernard Lyon 1.

[27] Krzesinski, J.-M. & Scheen, A. J. (2015). La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 30 juillet 2022, à l'adresse :
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-483/la-maladie-renale-diab-etique-prise-en-charge-actuelle-et-perspectives-d-avenir>

[28] Béatrice Duly-Bouhanick. (2018). Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le diabétique : objectifs et choix thérapeutiques. *Edimark*. Consulté le 22 mai 2022, à l'adresse : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/26473.pdf>

[29] Perregaux, J-F & Mondelli, A. (2021, février.) *Dyslipidémie du patient diabétique : stratifications différentes, stratégies thérapeutiques similaires*. (s. d.). Consulté le 17 septembre 2022, à l'adresse : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Dyslipidemie-du-patient-diabetique-stratifications-differentes-strategies-therapeutiques-similaires2>

[30] *Les mesures hygiéno-diététiques - Sanofi-Diabète*. (2021, janvier.). Consulté le 30 août 2022, à l'adresse : <https://www.sanofi-diabete.fr/comprendre-diabete/mesures-de-la-glycemie/quels-traitements/mesures-dietetiques-hygiene-vie#:~:text=Ne%20sautez%20pas%20de%20repas,collations%20prises%20dans%20la%20journ%C3%A9e>

[31] *Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte*. (2016, octobre.). Haute Autorité de Santé. Consulté le 30 septembre 2022, à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte

[32] *Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte*. (2014). HAS santé. Consulté le 11 juillet 2022, à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf

[33] *Questionnaire Ricci & Gagnon*. (2016). Améli.fr. Consulté le 3 juin 2022, à l'adresse : https://www.ameli.fr/sites/default/files/questionnaire-activite-physique_cpam-haute-savoie.pdf

[34] Trimeche A, A. Achour, Ben Slama F., Ibrahim H, Ben Amara H, Ben Mami F & Selmi Y. (2013). Effet de la restriction protéique sur la fonction rénale et l'état nutritionnel de diabétiques type 1 au stade d'insuffisance rénale modérée. *La Tunisie médicale*. Consulté le 10 juin 2022, à l'adresse :

https://applications.emro.who.int/imemrf/Tunisie_Med/Tunisie_Med_2013_91_2_117_122.pdf

[35] *Recommandation de bonne pratique Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2.* (2013). HAS santé. Consulté le 3 juillet 2022, à l'adresse :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics__diabete_type_2.pdf

[36] *Diabète de type 2 : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique.* (2019). Haute Autorité de Santé. Consulté le 18 septembre 2022, à l'adresse :

https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974886/fr/diabete-de-type-2-strategie-medicamenteuse-du-contrôle-glycemique#:~:text=L'association%20metformine%20%2B%20sulfamide%20est,pr%C3%A9c%C3%A9d%C3%A9e%20d'une%20autosurveillance%20glyc%C3%A9miqu

[37] K. Gariani, J. Philippe & C. Tran. (2011). Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? *Revue médicale suisse*. Consulté le 20 juin 2022, à l'adresse :

https://www.revmed.ch/view/507485/4164419/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2011-22s_sa02_art02.pdf

[38] *Diabète de type 1 : quel est le mécanisme à l'origine de la maladie ?* (2014). Fondation pour la Recherche Médicale. Consulté le 30 septembre 2022, à l'adresse :

<https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/diabete/diabete-de-type-1-quel-est-le-mecanisme-a-lorigine-de-la-maladie>

[39] *Ma glycémie- Fédération Française des diabétiques.* (s. d.). Fédération Française des diabétiques. Consulté le 30 juillet 2022, à l'adresse :

<https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie>

[40] *Comment prendre sa tension artérielle à domicile ?* (2022, 14 avril). Améli.fr. Consulté le 3 août 2022, à l'adresse :

<https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/soins/prendre-tension-artérielle-domicile>

[41] *Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte.* (2016, 27 octobre). Haute Autorité de Santé. Consulté le 21 juin 2022, à l'adresse :

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte

[42] *Le sodium dans notre alimentation : principaux contributeurs et modélisation de l'impact de leur réduction en sodium.* (2018). Institut national de santé publique du Québec. Consulté le 30 mars 2022, à l'adresse :

https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2383_sodium_alimentation_contributeurs_modélisation_impact_reduction.pdf

[43] *Programme national nutrition santé 2019-2023.* (2021, mai). Solidarité santé-gouv. Consulté le 6 avril 2022, à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns_4_bilan_mai2021.pdf

[44] D.Teta, C. Mathieu, M. Burnier & B.Vogt. (2006). Obésité : quel impact sur la fonction rénale ? *Revue médicale Suisse.* Consulté le 16 juin 2022, à l'adresse :

https://www.revmed.ch/view/620052/4832180/RMS_55_576.pdf

[45] Y. El Housseini, B.Vogt, M. Burnier & O. Phan. (2009). Tabagisme et rein. *Revue médicale suisse.* Consulté le 21 mai 2022, à l'adresse :

https://www.revmed.ch/view/557905/4459043/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2009-08s_sa05_art05.pdf

[46] *Table d'indice de masse corporelle.* (2009). HAS santé. Consulté le 5 juin 2022, à l'adresse :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_1_table_dindice_de_masse_corporelle.pdf

[47] Bérangère Barataud. (2019, 23 janvier). *Sel : astuces pratiques pour réduire sa consommation de sel*. MGC Prévention Santé. Consulté le 16 août 2022, à l'adresse : <https://www.mgc-prevention.fr/astuces-reduire-consommation-sel/>

[48] Samy Hadjadj. (2019, avril). Néphropathie diabétique et activité physique. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*, XXIII(n° 2). <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/27918.pdf>

[49] Jean-Baptiste Michel. (2004). Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *médecine sciences*. Consulté le 13 avril 2022, à l'adresse : <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2004-v20-n4-ms721/008114ar.pdf>

[50] Buléon, M., Mehrenberger, M., Pécher, C., Praddaude, F., Couture, R., Tack, I. & Girolami, J. P. (2007, décembre). Bradykinine et néphroprotection. *médecine/sciences*, 23(12), 1141-1147. <https://doi.org/10.1051/medsci/200723121141>

[51] Castrop, H., Höcherl, K., Kurtz, A., Schweda, F., Todorov, V. & Wagner, C. (2010, avril). Physiology of Kidney Renin. *Physiological Reviews*, 90(2), 607-673. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2009>

[52] Bruno Schnebert. (2000). *Une toux sous antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2*. edimark. Consulté le 14 juin 2022, à l'adresse : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4979.pdf>

[53] *Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée Comment choisir entre IEC et sartans ?* (2008). HAS. Consulté le 1 juillet 2022, à l'adresse : http://www.puppem.com/Documents/HAS_fiche_bon_usage_iec_sartans_011008.pdf

[54] Pierre, B. (2022, mai.). *Médicaments du Système Rénine-Angiotensine*. PharmacoMédicale.

Consulté le 30 septembre 2022, à l'adresse :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>

[55] D. Simon. (2003). Place et intérêt des antagonistes de l'angiotensine II chez l'insuffisant rénal diabétique. *Édimark*. Consulté le 4 juillet 2022, à l'adresse :

<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6656.pdf>

[56] Collège des enseignants de médecine intensive réanimation. (2018.). *Insuffisance rénale aiguë*. ce-mir. Consulté le 3 juin 2022, à l'adresse :

<http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/livre-referentiel/28-ch22-251-264-9782294755163-copie.pdf>

[57] *Résumé des caractéristiques du produit dapagliflozin*. (s. d.). ema Europe. Consulté le 14 juin 2022, à l'adresse :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf

[58] F. Beaud, M. Pruijm, A. Humbert, A. Zanchi & M. Burnier. (2015). Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Revue médicale suisse*.

Consulté le 3 juillet 2022, à l'adresse :

https://www.revmed.ch/view/530661/4301366/RMS_463_488.pdf

[59] Pr Michel Burnier, & Dr Arlène Ghajarzadeh Wurzner. (2018). Néphroprotection dans le diabète de type 2. *La Gazette Médicale*.

<https://www.medinfo-verlag.ch/nephroprotection-dans-le-diabete-de-type-2/>

[60] *Nombre d'officines - Cartes - Ordre National des Pharmaciens*. (2022, 9 septembre). Ordre national des pharmaciens. Consulté le 30 août 2022, à l'adresse :

<https://www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>

[61] *Carte de la région Occitanie*. (s. d.). Étape du Larzac. Consulté le 2 septembre 2022, à l'adresse :

<https://www.etapedularzac.com/region-occitanie/>

[62] Anne Lord & Catherine Ménard. (2002). La néphrotoxicité médicamenteuse : comment limiter les dégâts ? *Le médecin du québec*. Consulté le 10 avril 2022, à l'adresse :

<https://lemedecinquebec.org/Media/74369/055-059Lord-II0602.pdf>

[63] *La loi HPST, c'est le moment d'en parler ! - Communications - Ordre National des Pharmaciens*. (2012). Ordre national des pharmaciens. Consulté le 30 septembre 2022, à l'adresse :

<https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communiqués-de-presse/La-loi-HPST-c-est-le-moment-d-en-parler#:~:text=La%20loi%20%C2%AB%20H%C3%B4pital%20Patients%2C,au%20sein%20de%20l'officine.++>

[64] *Relevé d'automesure tensionnelle*. (s. d.). Améli.fr. Consulté le 8 août 2022, à l'adresse :

https://www.ameli.fr/sites/default/files/2018403_releve_amt_accompagnement_hta-v2.pdf

[65] *Prise en charge du sevrage tabagique*. (2021, 19 octobre). améli.fr. Consulté le 1 juillet 2022, à l'adresse :

<https://www.ameli.fr/haute-garonne/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-et-dispositifs/prise-en-charge-sevrage-tabagique>

[66] De Nicola, L., Gabbai, F. B., Garofalo, C., Conte, G., & Minutolo, R. (2020). Nephroprotection by SGLT2 Inhibition : Back to the Future ? *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2243.

<https://doi.org/10.3390/jcm9072243>

[67] Paitraud, D. (2021, 8 décembre). *Forxiga, Xigduo, Jardiance, Synjardy : les médecins généralistes autorisés à prescrire en initiation*. VIDAL.

<https://www.vidal.fr/actualites/28275-forxiga-xigduo-jardiance-synjardy-les-medecins-generlistes-autorises-a-prescrire-en-initiation.html>

[68] Wikipedia contributors. (2020, 1 janvier). *Équivalent métabolique*.

https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89quivalent_m%C3%A9tabolique

[69] Ordre des chimistes du Québec & Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec. (2013, août). *Supplément d'informations pratiques pour l'analyse microscopique des urines*. Ordre des chimistes du Québec.

<https://www.ocq.qc.ca/wp-content/uploads/2019/11/informations-pratiques-analyse-microscopique-des-urines.pdf>

[70] Pr André J. Scheen, Drs Philippe Ernes, & Bernard Jandrain. (2017, août). Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG outcome à CANVAS. *Revue Médicale Suisse*.

https://www.revmed.ch/view/435010/3737297/RMS_571_1421.pdf

[71] Biomnis. (2013). *Microalbumine*. Consulté le 10 novembre 2023, à l'adresse <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MICROALBUMINE.pdf>

[72] Girard, J. (2017). Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose. Implication du cotransporteur sodium-glucose SGLT2 dans le traitement du diabète. *Néphrologie & ; Thérapeutique*, 13, S35-S41.

<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.01.006>

- [73] FM Medical. (s. d.). *Fournisseur de matériel médical : Multisix*. Consulté le 17 janvier 2023, à l'adresse <https://www.fournisseur-medical.com/multistix-10-sg.html>
- [74] M.Laville. (2005, janvier). Néphropathie diabétique : IEC ou sartans ? *Edimark*. Consulté le 23 janvier 2023, à l'adresse : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/10443.pdf>
- [75] Aki Mizuno, Sanaz Lolachi, & Alain Pernet. (2017). Acidocétose euglycémique : une complication des inhibiteurs du SGLT2. *Revue médicale suisse*. Consulté le 15 janvier 2023, à l'adresse : https://www.revmed.ch/view/438493/3757705/RMS_565_1164.pdf
- [76] Garofalo, C., Borrelli, S., Liberti, M., Andreucci, M., Conte, G., Minutolo, R., Provenzano, M., & De Nicola, L. (2019). SGLT2 Inhibitors : Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina*, 55(6), 268. <https://doi.org/10.3390/medicina55060268>
- [77] De Nicola, L., Gabbai, F. B., Garofalo, C., Conte, G., & Minutolo, R. (2020b). Nephroprotection by SGLT2 Inhibition : Back to the Future ? *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2243. <https://doi.org/10.3390/jcm9072243>
- [78] Chan, G. C. W., & Tang, S. C. W. (2015, 29 janvier). *Diabetic nephropathy : landmark clinical trials and tribulations*. oup Academic. <https://academic.oup.com/ndt/article/31/3/359/2459948>
- [79] Assurance Maladie & Has Santé. (2021, 1 juillet). *Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC)*. Has-Santé.fr. Consulté le 20 février 2023, à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide_mrc.pdf
- [80] International Diabetes Federation. (s. d.). *Diabetes around the world in 2021*. IDF Diabetes Atlas. Consulté le 23 février 2023, à l'adresse <https://diabetesatlas.org>

RESUME en français

Pathologie fortement évolutive en pleine augmentation au niveau mondial, le diabète, souvent associé à l'hypertension artérielle, représente la majorité des cas de néphropathies conduisant pour une grande partie à une insuffisance rénale terminale. Étant le professionnel de santé le plus proche du patient, le pharmacien d'officine doit mener diverses actions néphroprotectrices auprès de ce dernier tels que : l'incitation et l'aide au sevrage tabagique ; la surveillance et la prise en compte de la fonction rénale afin d'effectuer si nécessaire des adaptations de posologies et d'éviter la délivrance de médicaments potentiellement néphrotoxiques ; le conseil permettant au patient d'ajuster la consommation en sel et en protéines, de contrôler correctement sa glycémie et sa pression artérielle, de surveiller son poids. Nous avons réalisé une étude au sein des officines de la région Occitanie afin d'évaluer les pratiques des pharmaciens d'officine en faveur de la néphroprotection chez les patients diabétiques hypertendus.

Titre et résumé en Anglais :

Nephroprotection of the diabetic patient (type 1 and 2) hypertensive

Diabetes, a highly progressive pathology in full increase worldwide, often associated with arterial hypertension, represents the majority of cases of nephropathy resulting in large part in end-stage renal failure. Being the healthcare professional closest to the patient, the community pharmacist must carry out various nephroprotective actions with the latter, such as: encouraging and helping with smoking cessation; monitoring and taking into account renal function in order to adjust dosages if necessary and to avoid the delivery of potentially nephrotoxic drugs; advice allowing the patient to adjust salt and protein consumption, to correctly control his blood sugar and blood pressure, to monitor his weight. We conducted a study in pharmacies in the Occitanie region to assess the practices of community pharmacists in favor of nephroprotection in hypertensive diabetic patients.

MOTS-CLES

Néphroprotection - hypertension - diabète de type 1 et 2 -néphrotoxicité - DFG - maladie rénale chronique -protéinurie – surveillance glycémique – pharmacien – officine - Occitanie

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE

Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Santé 35,
Chemin des Maraichers 31400 TOULOUSE