



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2025

THÈSE n°5

THÈSE

Pour le DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 2025 par

Mme VIAL Garance

Née le 15 janvier 2000 à TOURNON-SUR-RHÔNE

L'EFFET NÉPHROPROTECTEUR DES GLIFLOZINES

JURY

Président du jury et tuteur pédagogique : M. Laurent BOURGUIGNON

Directeur de thèse : M. Jérémie REVERCHON

Membre du jury : M. Jean-Luc ISSARTEL

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Président de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALÉNIQUE

- **CHIMIE GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Wael ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALÉNIQUE -COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

Guillaume PLET (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTÉ**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUI (MCU)
- **INGÉNIERIE APPLIQUÉE A LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTÉ PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Agnès DUBOIS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



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 :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur Laurent BOURGUIGNON,

Merci infiniment de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je tiens également à te témoigner toute ma gratitude pour la qualité de tes enseignements à la faculté de pharmacie ainsi que pour l'accompagnement précieux lors mon stage de cinquième année à Pierre Garraud. Reçois ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur Jérémie REVERCHON,

Un immense merci d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail, malgré ta vie de papa bien remplie. Je te suis profondément reconnaissante de ton investissement, ta disponibilité, tes conseils avisés, ainsi que de l'aide précieuse que tu m'as apportée à travers tes relectures et tes corrections. Trouve ici le témoignage de ma sincère considération.

À Monsieur Jean-Luc ISSARTEL,

Je vous remercie pour vos encouragements tout au long de mon cursus et pour le soutien que vous m'avez apporté dans ce travail. Vous m'avez transmis avec passion le « virus » de l'officine. Votre manière d'exercer et de partager vos connaissances ont été pour moi une véritable source d'inspiration. C'est un honneur de vous savoir parmi les membres du jury. Je tiens à vous exprimer ici ma profonde reconnaissance.

À toute l'équipe de la RAM,

Sébastien et Florian, merci de m'avoir accueillie et prise sous votre aile dès la fin de ma deuxième année de pharmacie. J'ai pu, grâce à vous, m'épanouir dans l'univers de l'officine. Merci pour votre soutien et pour la confiance que vous m'accordez maintenant au quotidien. Je remercie également **Laurent, Élisabeth, Monique, Élisabeth, Élodie et Margot**, qui m'ont permis d'apprendre ce métier dans un environnement empreint de bienveillance et de bonne humeur.

À ma famille,

À mes parents,

Pour votre soutien et votre dévouement permanent durant toutes ces années qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui. Vous m'avez accompagnée, aidée et poussée dans cette voie de la plus belle des manières. Votre fierté est la plus belle des réussites. Merci infiniment.

À ma petite sœur, Altaïs,

Merci pour ton soutien et pour avoir supporté les vidéos d'escarres et de plaies carrément bizarres que je te montrais pendant toutes ces années d'études. Merci également de m'avoir éduquée à la majorité de ma culture cinématographique et théâtrale qui m'ont permis de garder un pied hors du monde de la santé. J'ai hâte de partager de nouveaux moments avec toi.

À toute la famille Deloche,

Mes grands-parents, **Mamie Dany** et **Papy Jean-Louis**, merci pour le soutien inconditionnel que vous portez à vos petits-enfants. Merci de faire de nous une famille si unie et de m'avoir encouragée dans toutes les étapes de ma vie.

Mes oncles et tantes, **Sandrine**, **Virginie**, **Stéphane** et **Mickaël**, ainsi que mes cousins, cousines et le reste de la famille, **Quentin**, **Estelle**, **Théo**, **Lisa**, **Élia**, **Matthias**, **Éloïse** et **Anna** : merci pour toute l'affection que vous me portez depuis toujours et pour les moments privilégiés que nous avons eu la chance de partager. À **Juliette** et **Clémentin**, qui illuminent nos repas du samedi et qui comprendront bientôt la chance qu'ils ont de grandir dans une si belle famille.

À la famille Vial,

Merci à **Mamie Dédée**, **Gilles**, **Valérie**, **Quentin**, **Anaïs**, **Manon**, **Emma**, **Naëlle** et **Leïa** pour les magnifiques moments partagés depuis l'enfance et pour ceux à venir.

À mon parrain, Jonathan,

Merci de m'avoir fait vivre toutes ces aventures inoubliables : des spectacles de Disney sur glace aux éclats de rire en roulant « à fond la caisse » dans les flaques en 106, en passant par tous les cadeaux de Noël que papa et maman ne m'auraient jamais offerts (on se souviendra toujours de la fameuse tente à bulles ou encore de la batterie). Tu es le meilleur des parrains.

À ma belle-famille,

Pour sa présence et ses encouragements, et plus particulièrement à **Marilou**. Merci pour les après-midis café qui m'ont permis d'avancer ce travail. Je suis reconnaissante de t'avoir rencontrée et d'avoir pu partager de nombreux moments avec toi. Je te souhaite le meilleur.

À mes amis

À Zoé,

Merci pour ta présence et ton soutien permanent depuis les bancs du collège. Grandir avec une amie comme toi est un cadeau précieux. À nos innombrables souvenirs créés au fil des années : les cours de maths, les voyages scolaires, les soirées devant LOL, Friends ou encore Harry Potter, les sorties McDo/Ciné, les soirées d'anniversaires, la Wii, la soirée Covid et surtout nos années inoubliables de colocation. Merci également d'avoir été là pendant les années plus difficiles et les moments plus douloureux. On en aura versé, des larmes, mais quoi de mieux que de les sécher en mangeant un bon mug cake ? Qui aurait pu croire qu'une simple gomme tombée sous un bureau en cours d'allemand soit à l'origine d'une si belle amitié ?

À Philou,

Ma grande copine de pharma, pour cette belle amitié née dans le bus C21 et enrichie au fil de nos multiples projets parfois un peu farfelus. On aura bien galéré, mais je dois avouer que ces dernières années d'études auraient été bien ternes sans toi. On s'est parfois (voire tout le temps) demandé ce qu'on faisait là, mais on a réussi ! Merci pour les bonnes bouffes, les rdv updates, le soutien constant, les sorties montagne, les petits bars, les soirées et toutes les petites attentions. Nous voilà maintenant dans le monde du travail, mais on ne s'arrête pas là ! Une saison au ski nous attend (indéclinable cette fois-ci).

À mon Valou,

On se sera suivi vraiment partout ! Des cours de techno en sixième aux amphis de Lyon Sud, puis en pharma, à PLH, en officine et au Canada. À nos samedis à la RAM, musique à fond dans la voiture, à nos soirées bien arrosées où tu m'as mise dans un sacré pétrin bon nombre de fois, à notre voyage au Bénin (pas de commentaire, je suis toujours vexée de ta remarque du 11 août 2022), et à tout le reste. Merci pour ta bonne humeur inébranlable. Hâte que tu rentres pour vivre de nouvelles aventures ensemble.

Aux jumeaux,

À **Bryan**, tellement investi dans ma scolarité que tu as su valider haut la main les défis lancés en soirées pharma. Toutes tes attentions et les soirées passées à Lyon resteront des souvenirs mémorables. À **Jason**, pour tous les moments passés ensemble depuis le lycée, des cours de philo aux soirées sur Paris. Vous êtes de sacrés personnages, ne changez pas !

À mes copains de PACES,

Ma **Loulou**, médecin attitrée et validée par ma maman ! Je crois qu'à nous deux, ce n'est plus un livre mais une saga que nous pouvons écrire sur toutes nos péripéties. Merci également à **Martin** et **Manon** pour les chouettes moments passés ensemble.

À la Team pharma,

À **Fanny**, pour m'avoir obligée à m'accrocher pendant ces longues années, **Chloé** pour l'Interrail, **Anaïs** pour les soirées chants pendant le confinement, **Astrid** pour être ma fan numéro 1 sur Strava, **Juliette** pour les journées BU et sorties ciné, **Camille** pour les soirées endiablées, **Héloïse** (presque pharma) pour tes bons petits plats mais aussi **Lauriane**, **Lola** et **Agné**.

À mes amis du Bénin, Emmanuel, Vy et Pauline

Merci de m'avoir sauvé la vie et d'avoir vécu à mes côtés l'expérience la plus folle de toute ma vie. Merci également à mes amis du Canada, **Hugo**, **Manon** et **Valentin**, pour cet été 2023 inoubliable. Je suis reconnaissante des moments passés ensemble.

Aux copains entrés dans ma vie plus récemment mais avec qui j'ai déjà partagé de belles aventures : **Clara**, **Lise**, **Arthur**, **Manau**, **Sacha**, **Barte** et **Illan**.

À mes co-externes de Pierre Garraud,

Guillaume, **Clotilde**, **Juliette**, **Lola**, **Driss**, **Hugo** et **Philou** que je remercie pour les pauses café, les blagues du meilleur goût et le travail dans la bonne humeur (ou presque) ...

Une attention toute particulière à **mémé Augusta** et **papy Raymond**, à qui je pense très fort et qui seraient très fiers aujourd'hui.

À Ryan.

À **Grégoire**, merci de partager ma vie. La complicité, la joie et l'amour que nous nous portons au quotidien sont d'une valeur inestimable. Tu arrives chaque jour à me surprendre et à enchanter ma vie. Je suis fier du chemin sur lequel nous marchons ensemble. Le meilleur reste à venir. Je t'aime.

À tous ceux que je n'ai pas cités et qui ont participé, de près ou de loin à ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIÈRES.....	14
TABLE DES FIGURES	16
TABLE DES TABLEAUX.....	17
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	18
INTRODUCTION	21
Partie 1 : Le rein	23
1 Introduction :	23
2 Physiologie rénale.....	24
2.1 Morphologie et structure du rein	24
2.2 Le néphron.....	26
2.3 Circulation rénale, innervation et système lymphatique.....	28
2.4 Rôle et mécanismes de fonctionnement du rein	29
2.4.1 Fonction exocrine	29
2.4.1.1 Épuration et maintien de l'équilibre hydro-électrique	29
2.4.1.2 Maintien de l'équilibre acido-basique	32
2.4.2 Fonction endocrine	34
2.4.2.1 Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	34
2.4.2.2 Activation de la vitamine D.....	36
2.4.2.3 Production d'érythropoïétine.....	37
3 Évaluation de la fonction rénale :	37
3.1 Introduction	37
3.2 Le débit de filtration glomérulaire.....	37
3.3 Mesure du DFG	38
3.3.1 Marqueurs exogènes	39
3.3.2 Marqueurs endogènes	39
3.3.2.1 Clairance de la créatinine.....	39
3.3.2.2 Dosage de la créatininémie.....	39
3.3.2.3 Cystatine C	41
3.4 Calcul du de la clairance de la créatinine : Formule de Cockcroft et Gault (ClCr en ml/min) .	41
3.5 Calcul du DFG.....	42
3.5.1 Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).....	42
3.5.2 Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – EPIdemiology).....	42
3.6 Évaluation de la protéinurie.....	43
3.7 Autres	44
4 Néphrologie : insuffisance rénale.....	44
4.1 L'insuffisance rénale aiguë.....	44
4.2 L'insuffisance rénale chronique	45
4.2.1 Introduction et définition	45
4.2.2 Classification de la maladie rénale chronique.....	47
4.2.3 Complications de l'insuffisance rénale chronique	48
4.2.3.1 Complications métaboliques et cardiovasculaires	48
4.2.3.2 Complications hématologiques.....	51
4.2.3.3 Dénutrition protéino-énergétique.....	52
5 La néphroprotection.....	52
5.1 Mesures hygiéno-diététiques :	52
5.2 Contrôle des facteurs de risque.....	53
5.2.1 Contrôle médicamenteux de la pression artérielle et de la protéinurie	53
5.2.2 Contrôle de la glycémie	55
5.2.3 Contrôle des facteurs cardio-vasculaires	55

5.2.4	Modifications pharmacocinétiques chez l'IRC	55
5.2.4.1	Absorption	55
5.2.4.2	Distribution	56
5.2.4.3	Métabolisme	56
5.2.4.4	Élimination	57
5.2.5	Réévaluation de la balance bénéfices-risques des médicaments néphrotoxiques	57
5.2.6	Vaccination	58
Partie 2 : Les gliflozines.....		59
1	Un peu d'histoire	59
1.1	De la phlorizine aux inhibiteurs spécifiques de SGLT2	59
1.2	Les inhibiteurs spécifiques de SGLT2.....	60
2	Pharmacocinétique	60
2.1	Absorption	60
2.2	Distribution.....	61
2.3	Métabolisme	62
2.4	Élimination	62
3	Mécanisme d'action-Pharmacodynamique.....	63
3.1	Physiologie rénale du glucose et action des transporteurs SGLT2	63
3.2	Action des transporteurs SGLT2 chez le diabétique.....	65
3.3	Action pharmacologique des gliflozines	65
3.3.1	Effet hypoglycémiant sans risque d'hypoglycémie	65
3.3.2	Effet diurétique : diminution de la pression artérielle.....	66
3.3.3	Modification du métabolisme énergétique et perte de poids.....	66
3.3.4	Diminution de l'hémoglobine glyquée	67
3.3.5	Propriétés uricosuriques et hypolipémiantes.....	67
3.3.6	Bénéfices cardiovasculaires	68
3.3.7	Bénéfices rénaux.....	70
3.3.7.1	Connexion cardio-rénale.....	70
3.3.7.2	Hypothèse du feedback tubulo-glomérulaire :	71
3.3.7.3	Amélioration du métabolisme rénal.....	71
4	Indications	72
4.1	Diabète de type 2	72
4.1.1	Définition.....	72
4.1.2	Prévalence.....	73
4.1.3	Prise en charge.....	73
4.1.4	Place des gliflozines dans la stratégie thérapeutique	76
4.2	Insuffisance cardiaque chronique :	76
4.2.1	Définition.....	76
4.2.2	Prévalence.....	77
4.2.3	Types d'Insuffisance Cardiaque	77
4.2.4	Prise en charge.....	78
4.2.5	Place de gliflozines dans la cardioprotection	79
4.3	Maladie rénale chronique	80
4.3.1	Place des gliflozines dans la néphroprotection	80
5	Effets indésirables, tolérance et contre-indication	81
5.1	Tolérance : effets indésirables	81
5.1.1	Spécifiques du patient diabétique	81
5.1.1.1	Hypoglycémie.....	81
5.1.1.2	Acidocétose euglycémique diabétique.....	81
5.1.1.3	Amputation	82
5.1.2	Communs aux patients sous gliflozines.....	82
5.1.2.1	Réactions allergiques.....	82
5.1.2.2	Déplétion volémique : diminution de la pression artérielle	82
5.1.2.3	Infections uro-génitales	83
5.1.2.4	Fasciite nécrosante du périnée : gangrène de Fournier	83
5.1.2.5	Diminution de la clairance rénale de la créatinine et augmentation de la créatininémie	84
5.1.2.6	Dyslipidémie.....	84
5.2	Contre-indications et précautions d'emploi	84
5.2.1	Hypersensibilité	84

5.2.2	Diabète de type 1	84
5.2.3	Femme enceinte	84
5.2.4	Sujet âgé	85
5.2.5	Sujet à risque	85
5.2.6	Insuffisance rénale	85
5.3	Interactions médicamenteuses	85
5.3.1	Pharmacodynamiques	85
5.3.2	Pharmacocinétique	86
Partie 3 : Quelles preuves cliniques de l'effet néphroprotecteur des gliflozines ?		87
Introduction		87
1	Première vague d'essai : synthèse des grands résultats	87
1.1	Études du contrôle glycémique	87
2	Études de la sécurité cardiovasculaire des gliflozines	88
2.1	Introduction	88
2.2	Étude EMPA-REG OUTCOME (2015) :	89
	Première étude de la sécurité CV des gliflozines	89
2.3	Programme CANVAS (2017) :	91
	Confirme la sécurité CV et premiers résultats rénaux	91
2.4	Étude DECLARE-TIMI 58 (2019) :	93
	Confirmation de la sécurité cardiovasculaire	93
2.5	Et en matière de protection rénale ?	95
3	Nouvelle vague d'essai : l'effet néphroprotecteur devient un critère de jugement principal	95
3.1	Introduction	95
3.2	Étude CREDENCE (2019)	97
3.3	Étude DAPA-CKD (2020)	99
3.4	Étude EMPA-KIDNEY (2023)	101
4	Prise de position des sociétés savantes	102
4.1	Recommandations de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT)	102
4.2	Recommandations de la société savante KDIGO	104
4.3	Discussion	106
CONCLUSIONS GÉNÉRALES		107
BIBLIOGRAPHIE		109

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la vue externe d'un rein.....	25
Figure 2 : Schéma de la coupe longitudinale d'un rein.....	25
Figure 3 : Schéma de l'appareil urinaire féminin et masculin	26
Figure 4 : Coupe histologique d'un capillaire glomérulaire	27
Figure 5 : Structure d'un néphron	28
Figure 6 : La circulation rénale	29
Figure 7 : La réabsorption au niveau du tube contourné proximal	30
Figure 8 : La réabsorption au niveau de la branche ascendante de Henlé	31
Figure 9 : La réabsorption au niveau du tube contourné distal	31
Figure 10 : La réabsorption au niveau du canal collecteur	32
Figure 11 : Mécanisme de réabsorption des bicarbonates dans le TCP	33
Figure 12 : Mécanisme de sécrétions des protons via les cellules intercalaires de type A	33
Figure 13 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone	35
Figure 14 : Action de l'hormone anti-diurétique	36
Figure 15 : Métabolisme de la vitamine D.....	36
Figure 16 : Lien entre la créatininémie et le DFG.....	40
Figure 17 : Formule de Cockcroft et Gault	41
Figure 18: Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	42
Figure 19: Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).....	43
Figure 20 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique.....	47
Figure 21 : Formule chimique de la phlorizine	59
Figure 22 : Schémas des segments S1, S2 et S3 d'une cellule tubulaire proximale	64
Figure 23 : Action pharmacologique des gliflozines	65
Figure 24 : Les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines	68
Figure 25 : Fonctionnement de l'antiport Na ⁺ /H ⁺ avec et sans iSGLT2	69
Figure 26 : Arbre décisionnel de prise en charge du diabète de type 2 partie 1.....	74
Figure 27 : Arbre décisionnel de prise en charge du diabète de type 2 partie 2.....	74
Figure 28 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique....	78
Figure 29 : Principaux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME.....	90
Figure 30 : Principaux résultats du programme CANVAS.....	92
Figure 31 : Principaux résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58	94
Figure 32 : Principaux résultats de l'étude CREDENCE.....	98
Figure 33 : Résultats du critère de jugement principal de l'étude EMPA-KIDNEY	101
Figure 34 : Conditions de prescription des gliflozines selon le stade de MRC et du RAC ...	103
Figure 35 : Lignes directrices du KDIGO dans la prise en charge des MRC	105

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition des seuils pathologies de l'albuminurie et de la protéinurie	43
Tableau 2 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO	44
Tableau 3 : Degrés de sélectivité pour SGLT2 par rapport à SGLT1 :.....	60
Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques d'absorption des gliflozines	61
Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques de distribution des gliflozines	62
Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques d'élimination des gliflozines	63
Tableau 7 : Présentation des études EMPA-REG Outcome/CANVAS/DECLARE-TIMI 58	88
Tableau 8 : Présentation des études CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY	96

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ADH	: Hormone Anti-Diurétique
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARA II	: Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
AQP-2	: Aquaporine-2
ASC	: Aire Sous la Courbe
ASMR	: Amélioration du Service Médical Rendu
ATP	: Adénosine TriPhosphate
AVC	: Accident Vasculaire-Cérébral
BAAH	: Branche Ascendante de l'Anse de Henlé
BDAH	: Branche Descendante de l'Anse de Henlé
CKD-EPI	: Maladie Rénale Chronique – Épidémiologie
CNCF	: Collège National des Cardiologues Français
C _{max}	: Concentration sérique maximale
CV	: CardioVasculaire
CVOT	: Essais concernant les effets cardiovasculaires
CYP	: Cytochrome P450
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DPR	: Débit Plasmatique Rénal
DSR	: Débit Sanguin Rénal
DT2	: Diabète de Type 2
ECaC	: Canal Épithélial Calcique
ENaC	: Canal Épithélial Sodique
EPO	: ÉrythroPOïétine
FDA	: Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments
FDR	: Facteur De Risque
FEVG	: Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
FF	: Fraction de Filtration
FGF-23	: Facteur de croissance du fibroblaste-23
GLP-1	: Peptide semblable au Glucagon
GLUT	: Transporteur facilité du GLUcose
HAS	: Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : Lipoprotéine de Haute Densité
HR : Hazard Ratio
HTA : HyperTension Artérielle
ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique
IDMS : Spectrométrie de Masse à Dilution Isotopique
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRT : Insuffisance Rénale Terminale
iDPP4 : inhibiteur de la DiPeptidyl Peptidase-4
iSGLT2 : inhibiteur des co-transporteurs Sodium-Glucose de type 2
KDIGO : Amélioration des résultats mondiaux en matière de maladie rénale
LDL : Lipoprotéine de Basse Densité
M : Masse molaire
MCU : Uniport de Calcium Mitochondrial
MDRD : Modification du régime alimentaire dans les maladies rénales
MRC : Maladie Rénale Chronique
NAT : N-AcetylTransférase
NEJM : Journal Médical de la Nouvelle Angleterre
NHE : Antiport Na^+/H^+
NYHA : Association de Cardiologie de New-York
PA : Pression artérielle
PTH : Hormone ParaThyroïdienne
RAC : Rapport Albuminurie/Créatininurie
RPC : Rapport Protéinurie/Créatininurie
REIN : Réseau Épidémiologique et Informations en Néphrologie
SFD : Société Francophone du Diabète
SFNDT : Société Francophone de Néphrologie, de Dialyse et de Transplantation
SGLT1 : Transporteur Sodium Glucose de type 1
SGLT2 : Transporteur Sodium Glucose de type 2
SMR : Service Médical Rendu
 $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination

TC : Tube Collecteur

TCD : Tube Contourné Distal

TCP : Tube Contourné Proximal

Tmax : Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale

Vd : Volume moyen de distribution

UGT : Uridine 5'-diphosphoGlucuronosylTransférase

IV : Administration Intraveineuse

3P-MACE : 3 Événements Cardiovasculaires Indésirables Majeurs

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique affecterait 7 à 10 % de la population française. Elle se caractérise par une destruction progressive et irréversible des reins. Ses causes multiples, souvent complexes et parfois mal identifiées, incluent des facteurs génétiques, environnementaux et dégénératifs. En l'absence de traitement, cette dégradation conduit inévitablement au décès. La diversité des fonctions accomplies par le rein explique la large gamme de complications associées à cette pathologie. Récemment encore, les traitements néphroprotecteurs se limitaient aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, qui agissaient principalement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Parallèlement, la gestion des comorbidités visait à ralentir la progression de la maladie. Lorsque les reins n'étaient plus en mesure d'assurer leurs fonctions vitales, la dialyse ou la transplantation devenaient les seules options thérapeutiques (1).

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2, initialement développés dans le traitement du diabète de type 2, ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs bénéfices cardiovasculaires, observés lors d'essais cliniques imposés par l'Agence Européenne des Médicaments après l'identification d'événements indésirables cardiovasculaires chez des patients traités par rosiglitazone. L'interconnexion entre le cœur et les reins a alors ouvert la voie à de nouvelles questions concernant l'impact potentiel de cette classe thérapeutique (2) :

- Les gliflozines possèdent-elles un effet néphroprotecteur ?
- Quels sont les mécanismes d'action responsables de cet effet potentiel ?
- Quels sont les profils de tolérance et de sécurité des gliflozines ?
- Quelle est leur place dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique ?
- Les gliflozines pourraient-elles présenter d'autres bénéfices ?

L'objectif de ce travail bibliographique est de répondre à ces interrogations à travers une analyse de résultats issus d'essais cliniques portant sur les gliflozines chez les patients atteints d'IRC. Dans une première partie, nous reviendrons sur la physiologie rénale, les méthodes de mesure de la fonction rénale, les mécanismes sous-jacents à la progression de l'insuffisance rénale ainsi que sur les stratégies de néphroprotection actuelles. La seconde partie se concentrera sur les gliflozines, leur développement, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, leurs indications actuelles en France ainsi que leurs effets indésirables, leurs interactions et leurs contre-indications. Enfin, nous analyserons dans une troisième partie les effets néphroprotecteurs des gliflozines, en étudiant leur place potentielle dans la prise en charge de l'IRC, ainsi que les recommandations des sociétés savantes à leur sujet, sur la base de la littérature disponible.

Partie 1 : Le rein

1 Introduction :

Dans cette partie, nous présenterons une analyse approfondie du rein. Nous commencerons par une étude détaillée de sa physiologie, en décrivant son anatomie, son rôle ainsi que ses mécanismes de fonctionnement. Ensuite, nous définirons l'insuffisance rénale en précisant les causes de son développement et ses conséquences sur la santé. Enfin, nous aborderons les stratégies de néphroprotection, en décrivant les mesures de prévention visant à limiter la dégradation de la fonction rénale.

2 Physiologie rénale

2.1 Morphologie et structure du rein

Les deux reins sont localisés dans le rétropéritoine, de part et d'autre de la colonne vertébrale, sous les dernières côtes. Un rein possède une forme similaire à celle d'un haricot et mesure environ douze centimètres de hauteur, six centimètres de largeur et trois centimètres d'épaisseur (2). Le bord interne du rein, orienté vers la colonne vertébrale, présente une cavité appelée sinus rénal, par laquelle passent des vaisseaux sanguins, des nerfs et l'uretère, qui pénètrent ou sortent du rein par le hile rénal. Au sommet de chaque rein se trouve une glande surrénale, qui joue un rôle majeur dans la production d'hormones comme l'aldostérone et l'adrénaline, ainsi que dans la régulation de certaines enzymes et vitamines. Le parenchyme rénal se divise en deux régions distinctes :

- **Le cortex rénal** : il s'agit de la partie la plus superficielle, située sous la capsule fibreuse qui entoure le rein. Il contient principalement les glomérules, mais aussi les tubules contournés proximaux et distaux.
- **La médullaire rénale** : située en profondeur, elle renferme les anses ascendantes et descendantes de Henlé ainsi que les tubules collecteurs, qui se réunissent pour former le bassinet rénal, où commence l'uretère (1), (3), (4), (Figure 1), (Figure 2).

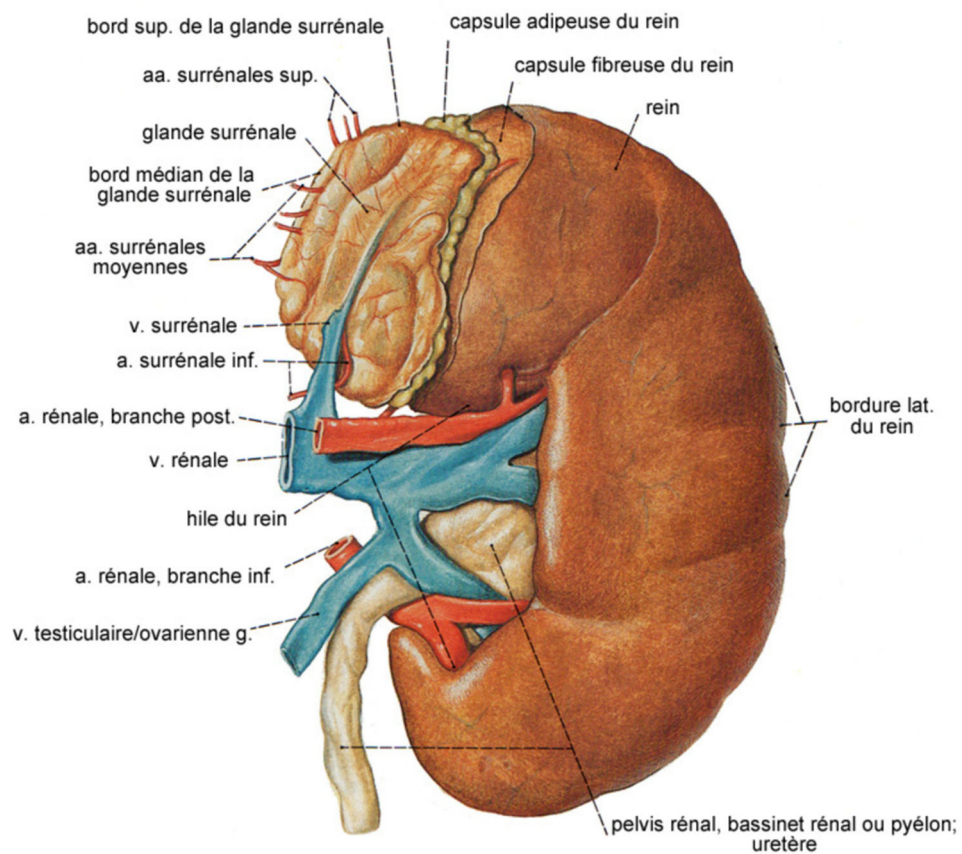


Figure 1 : Schéma de la vue externe d'un rein (5)

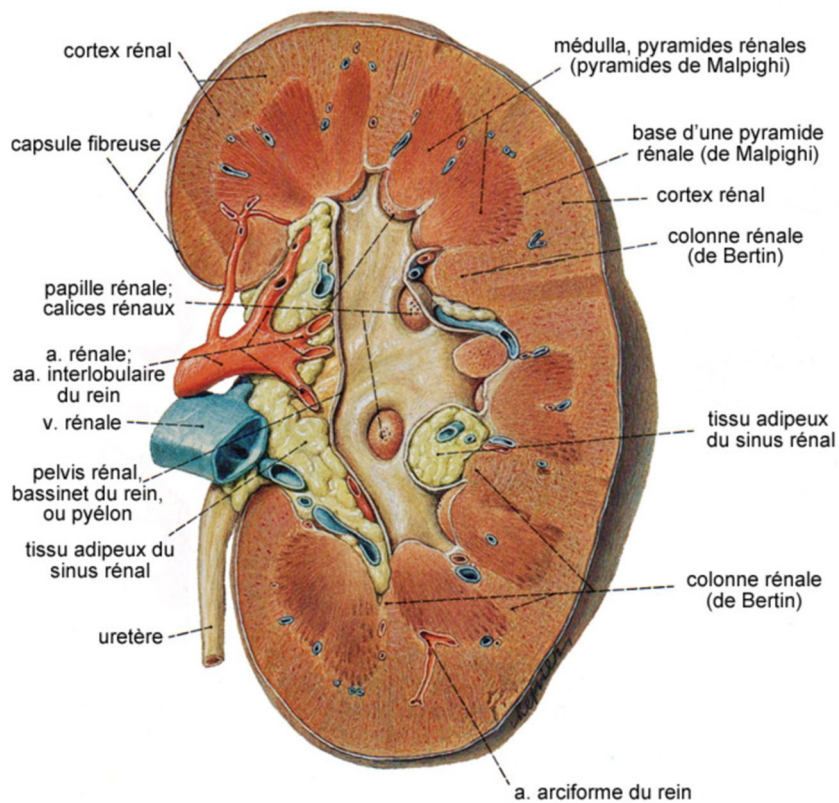


Figure 2 : Schéma de la coupe longitudinale d'un rein (5)

Les reins font partie intégrante de l'appareil urinaire qui se divise en deux parties (Figure 3) :

- **L'appareil urinaire haut** : il comprend les deux uretères qui permettent l'écoulement de l'urine de chaque rein vers la vessie.
- **L'appareil urinaire bas** : il inclut la vessie, lieu de stockage de l'urine, et l'urètre, qui permet son évacuation lors de la miction.

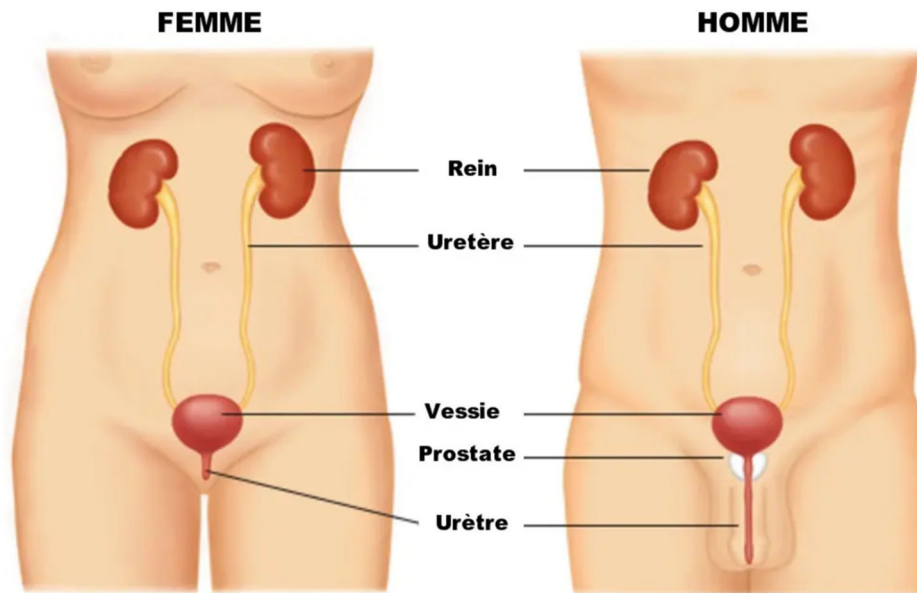


Figure 3 : Schéma de l'appareil urinaire féminin et masculin (6)

2.2 Le néphron

L'unité fonctionnelle du rein est appelée le néphron et chaque rein en contient environ un million. Son rôle principal est de filtrer les substances présentes dans le sang. Chaque néphron se compose :

- **D'un glomérule** : une structure vasculaire composée de capillaires issus de l'artériole afférente, encapsulée par la capsule de Bowman pour former le corpuscule de Malpighi. La membrane glomérulaire est constituée de cellules endothéliales vasculaires, de podocytes et d'une membrane basale, qui limitent le passage des macromolécules dans l'urine primitive selon leur taille, leur charge et leur poids moléculaire. Par conséquent, cette dernière présentera une composition similaire à celle du plasma, mais dépourvue des macromolécules possédant un poids moléculaire supérieur ou égal à 67 kilodaltons. L'urine primitive est ensuite dirigée hors du corpuscule vers le tube contourné proximal, (7), (Figure 4), (Figure 5).

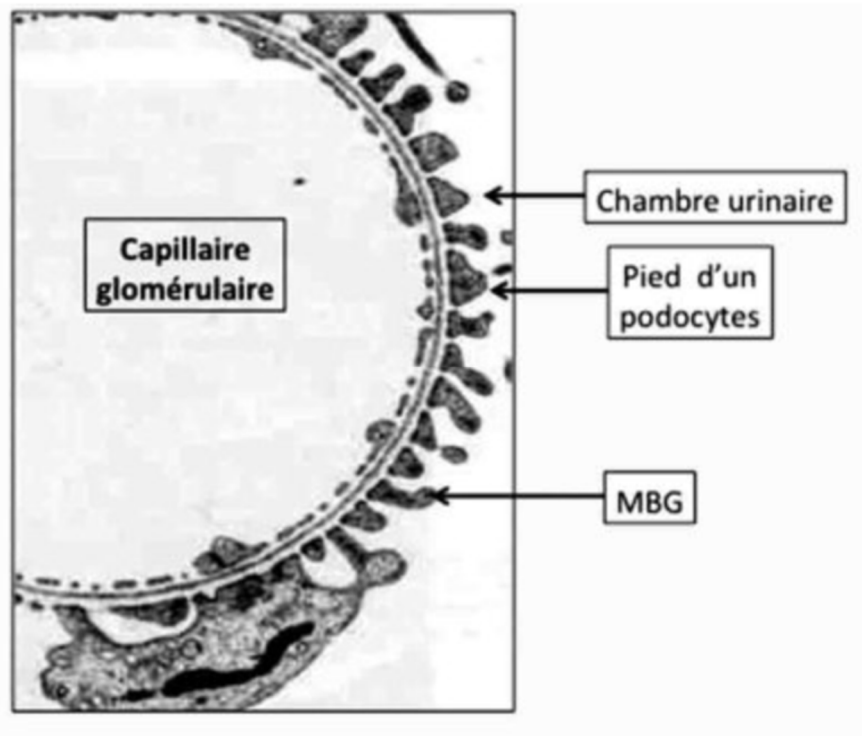


Figure 4 : Coupe histologique d'un capillaire glomérulaire (8)

- **D'un tube contourné proximal (TCP)** : situé immédiatement après le glomérule, il est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales reposant sur une lame basale.
- **De l'anse de Henlé** : une structure en épingle à cheveux, comprenant une branche descendante et une branche ascendante, essentielle dans la réabsorption hydro-électrique.
- **Du tube contourné distal (TCD)** : composé de cellules principales, qui ajustent la composition de l'urine, et de cellules intercalaires responsables de la régulation du pH.
- **D'un tube collecteur (TC)** : la partie terminale du néphron, où l'urine définitive est finalisée avant d'être évacuée. Il contient les mêmes types de cellules que le TCD.

L'urine définitive se forme progressivement tout au long des tubules du néphron, grâce à des processus de réabsorption et de sécrétion de solutés et d'eau, régulés par des médiateurs systémiques et locaux. Une fois formée, l'urine est recueillie dans les calices, s'écoule dans les bassinets puis dans l'uretère, avant d'être stockée dans la vessie en vue de son excrétion (9), (10), (11), (12), (Figure 2), (Figure 3), (Figure 5).

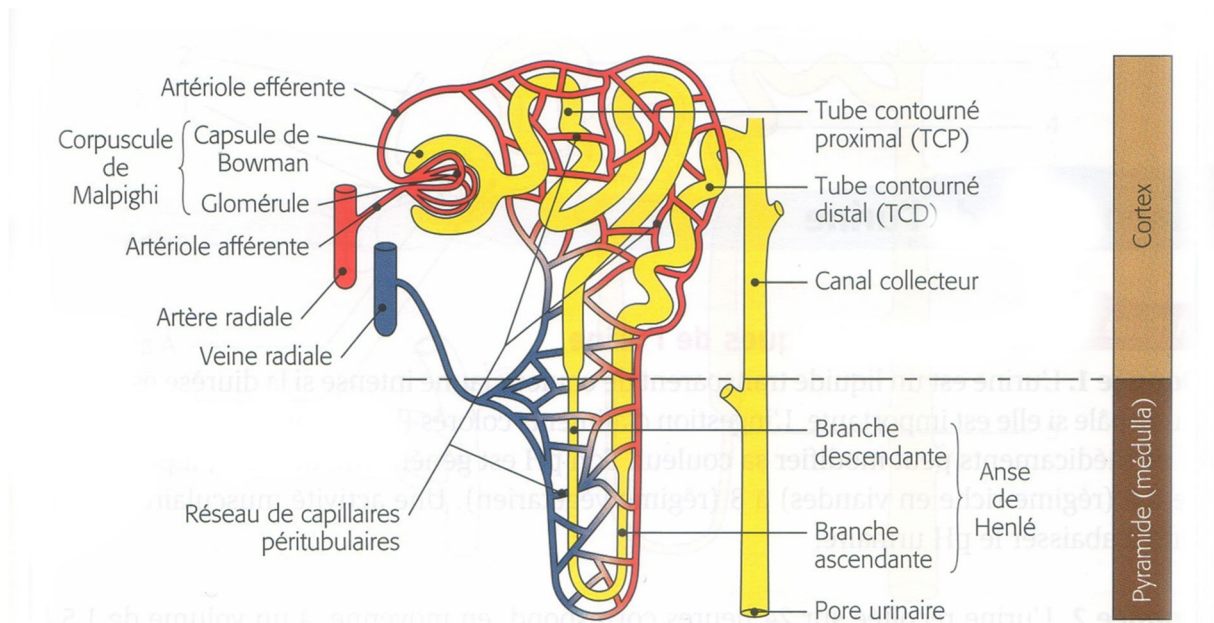


Figure 5 : Structure d'un néphron (13)

2.3 Circulation rénale, innervation et système lymphatique

Le système circulatoire du rein assure l'apport de sang artériel aux reins, sa distribution à travers le parenchyme rénal, puis le retour du sang vers le système veineux général. Chez l'adulte sain, le flux sanguin rénal est de l'ordre d'un litre par minute, ce qui représente près d'un cinquième du débit cardiaque total. L'artère rénale prend naissance au niveau de la deuxième vertèbre lombaire à partir de l'aorte, puis pénètre dans le rein via le sinus et le hile rénal. Elle se divise en cinq branches principales aux abords du parenchyme rénal, lesquelles se ramifient en artères interlobaires qui traversent les colonnes de Bertin et cheminent entre les pyramides rénales jusqu'à la jonction cortico-médullaire. Ensuite, les artères lobaires se prolongent en artères arciformes qui donnent naissance aux artères interlobulaires. Ces dernières traversent le cortex en direction de la capsule, se divisant en artérioles afférentes, lesquelles forment un réseau capillaire glomérulaire, qui se poursuit par une artériole efférente. Ce réseau se prolonge par des capillaires péri-tubulaires. Il existe trois systèmes capillaires intrarénaux dans le rein :

- **Les capillaires glomérulaires** : responsables de l'ultrafiltration qui conduit à la formation de l'urine primitive.
- **Les capillaires post glomérulaires corticaux** : dans lesquels la pression oncotique élevée favorise la réabsorption des substances filtrées.

- **Les capillaires des vasa recta ou post glomérulaires médullaires** : la pression osmotique joue un rôle essentiel dans les mécanismes de concentration ou de dilution de l'urine

Les veines rénales suivent un parcours similaire à celui des artères et se déversent ensuite dans la veine cave inférieure (Figure 6).

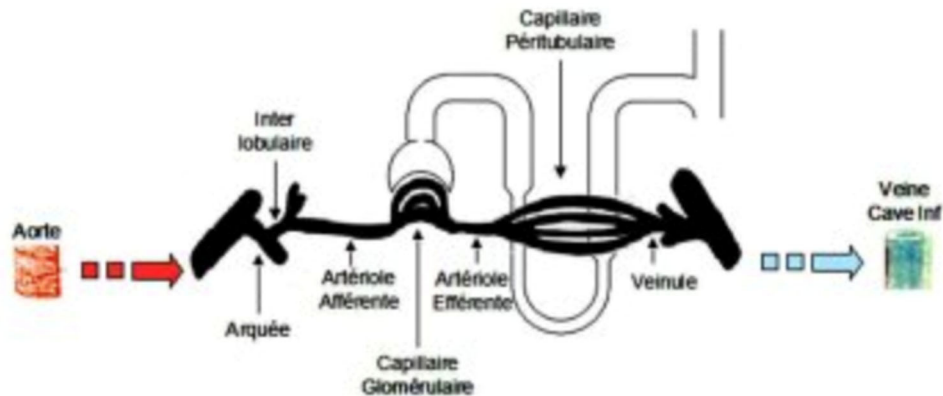


Figure 6 : La circulation rénale (14)

L'innervation rénale est caractérisée par une prédominance exclusive de fibres sympathiques qui modulent le tonus vasculaire et la sécrétion de rénine. Les reins sont également parcourus de vaisseaux lymphatiques qui se connectent aux ganglions lymphatiques les plus proches, situés dans le hile du rein et autour de l'aorte et de la veine cave (9), (15), (16).

2.4 Rôle et mécanismes de fonctionnement du rein

2.4.1 Fonction exocrine

2.4.1.1 Épuration et maintien de l'équilibre hydro-électrique

Tout d'abord, le rein joue un rôle dans l'élimination des déchets métaboliques issus du catabolisme, prévenant ainsi l'accumulation des substances toxiques pour l'organisme. Parmi ces déchets figurent l'urée, produite par le foie à partir du catabolisme des protéines et éliminée par le rein sous forme de déchets azotés. La créatinine, l'acide urique, certaines coenzymes, ainsi que des molécules de signalisation et d'autres substances médicamenteuses sont également filtrés et éliminés par le rein tandis que les macromolécules sont retenues. Le glomérule assure ce rôle et permet de transformer le plasma sanguin en urine primitive (12), (2).

Le rôle du rein est essentiel dans le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur, en particulier dans la régulation de l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme. Il assure l'équilibre hydrique et électrolytique grâce à un processus complexe permettant de réguler la composition de l'urine. Celle-ci résulte d'échanges continus de solutés et de solvants entre le fluide tubulaire et le capillaire péri-tubulaire, via des voies de transport transcellulaires et paracellulaires. Le moteur principal de la réabsorption est la pompe Na^+/K^+ ATPase, située au niveau du pôle basolatéral des cellules, qui permet la création d'un gradient de sodium, favorisant l'entrée de sodium du milieu urinaire vers le milieu intracellulaire. La réabsorption de sodium conditionne la réabsorption ou la sécrétion d'autres électrolytes. En effet, à l'arrivée de l'urine primitive au niveau du TCP, une réabsorption iso-osmotique de deux tiers de l'eau et du sodium filtré se produit. Le glucose est totalement réabsorbé au niveau du TCP par le symport sodium/glucose (SGLT), à condition que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 1,8 g/L. L'excès est éliminé dans l'urine définitive. De même, un symport sodium/acides aminés participe à la réabsorption des acides aminés et des protéines. Environ 65 % du calcium filtré est également réabsorbé de manière passive dans le TCP (Figure 7).

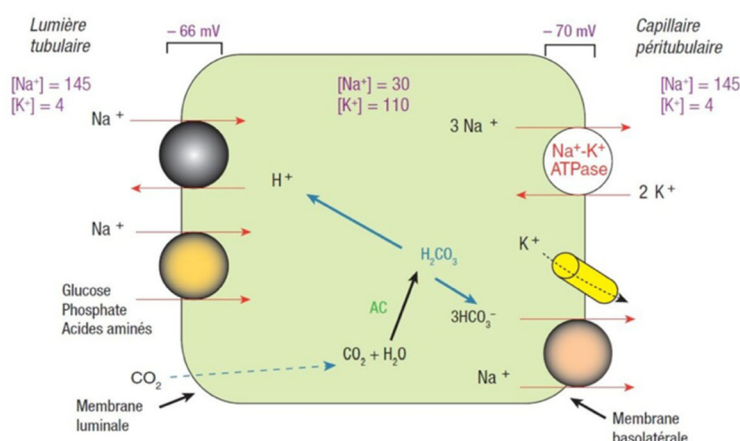


Figure 7 : La réabsorption au niveau du tube contourné proximal (17)

La branche descendante de l'anse de Henlé (BDAH) est très perméable à l'eau, mais très peu aux solutés, ce qui favorise la concentration de l'urine à mesure qu'elle progresse dans la branche. L'urine devient alors hypertonique par rapport au plasma. La branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH), elle, est perméable aux solutés mais presque imperméable à l'eau. Comme l'urine est hypertonique à cet endroit, cela entraîne une réabsorption active de sodium, de potassium et de chlore via le symport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ particulièrement intense au début de la BAAH puis plus modérée en fonction du gradient cortico-médullaire (Figure 8).

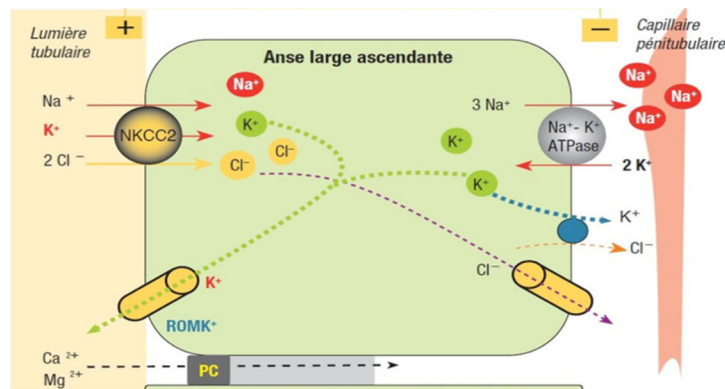


Figure 8 : La réabsorption au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (17)

En entrant dans le TCD, le fluide tubulaire est isotonique par rapport au plasma. Cependant, une réabsorption supplémentaire d'environ 5 % de sodium a lieu grâce au cotransport Na^+/Cl^- au niveau des cellules principales du TCD. Ce segment étant imperméable à l'eau, l'osmolarité de l'urine diminue. Une régulation fine des ions Na^+ , K^+ et Cl^- se produit par voie transcellulaire, notamment grâce au canal épithélial calcique (ECaC) (Figure 9).

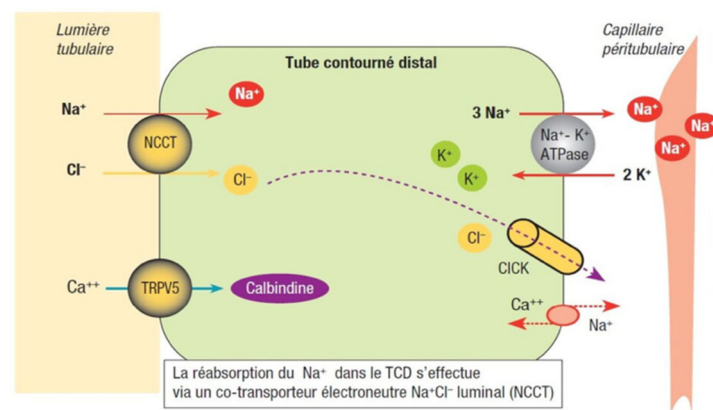


Figure 9 : La réabsorption au niveau du tube contourné distal (17)

Enfin, le tube collecteur permet un ajustement final de la composition de l'urine définitive sous contrôle hormonal. La réabsorption d'eau est régulée par l'hormone antidiurétique (ADH), qui stimule la synthèse d'aquaporines, canaux perméables à l'eau, au niveau de la membrane des cellules tubulaires. La réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium sont modulées par l'aldostérone, qui augmente la conductance du canal épithélial sodique (ENaC), favorisant ainsi la sécrétion de potassium grâce à l'augmentation du gradient électrochimique (12), (14), (17), (Figure 10).

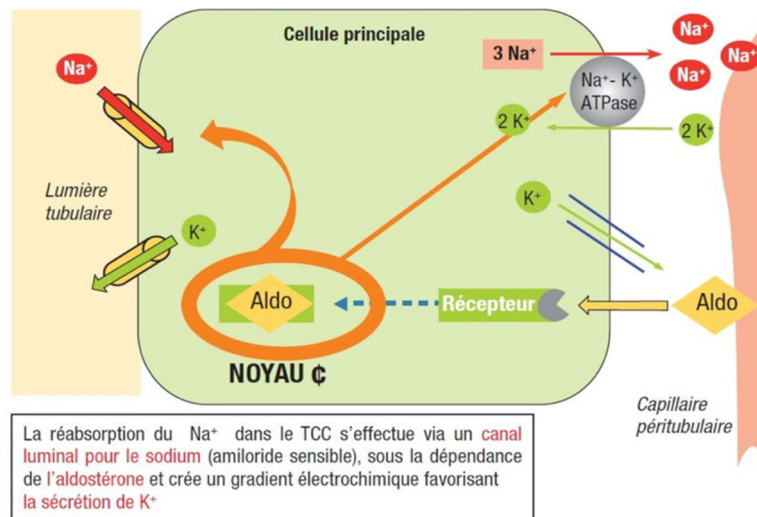
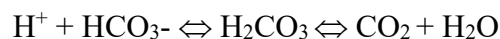


Figure 10 : La réabsorption au niveau du canal collecteur (17)

2.4.1.2 Maintien de l'équilibre acido-basique

Le rein joue également un rôle clé dans la régulation de l'équilibre acido-basique, nécessaire au bon fonctionnement du métabolisme. Le pH sanguin doit être maintenu entre 7,38 et 7,42, ce qui nécessite une régulation fine et complexe assurée principalement par des systèmes tampons, permettant de réabsorber des bicarbonates et d'excréter la charge acide fixe.

Les processus métaboliques cellulaires génèrent des composés acides comme des protons (H^+), qui doivent être neutralisés. Le bicarbonate (HCO_3^-) est l'un des principaux tampons du sang et doit être réabsorbé par le TCP. Ainsi, cette base faible se combine avec un proton, acide fort, pour former de l'acide carbonique (H_2CO_3), un acide faible, au niveau de la lumière tubulaire. Ce dernier se dissocie en dioxyde de carbone (CO_2) et en eau (H_2O) qui sera éliminée par les reins. Cette réaction est résumée par l'équation suivante :



Le CO_2 diffuse dans les cellules tubulaires, rejoint la circulation sanguine et est éliminé par les poumons. Il peut également être recyclé en acide carbonique puis en bicarbonate, qui sera alors réabsorbé dans la circulation sanguine alors que le proton retournera dans la lumière tubulaire. Ce mécanisme de réabsorption peut être saturé, notamment dans des conditions pathologiques telles que l'alcalose métabolique (Figure 11).

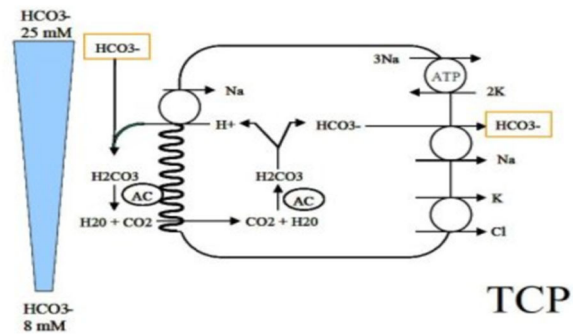


Figure 11 : Mécanisme de réabsorption des bicarbonates dans le TCP (18)

Ensuite, les reins excrètent la charge acide fixe. Les acides fixes résultent du métabolisme des protéines, de certains acides aminés et de composés organiques excrétés par le rein. Dans le TCD et le canal collecteur, les protons sont sécrétés sous forme libre grâce aux pompes H^+/ATPase et $\text{H}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ des cellules intercalaires de type A. Cependant, l'excrétion libre de H^+ est limitée : une fois que le pH urinaire a atteint 4,5, le reste des protons doit être tamponné par des substances comme les phosphates, la créatinine ou l'acide urique dans le but d'être excrétés sans faire baisser davantage le pH. Ce mécanisme entraîne l'excrétion d'environ un tiers des protons sous forme libre et deux tiers sous forme tamponnée. La sécrétion de protons H^+ est régulée par l'aldostérone, une hormone qui stimule la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium. Une réabsorption accrue de sodium entraîne également une sécrétion accrue de protons. Aussi, une augmentation de la pCO_2 dans le sang stimule la sécrétion de H^+ par les reins afin de compenser l'excès acide (Figure 12).

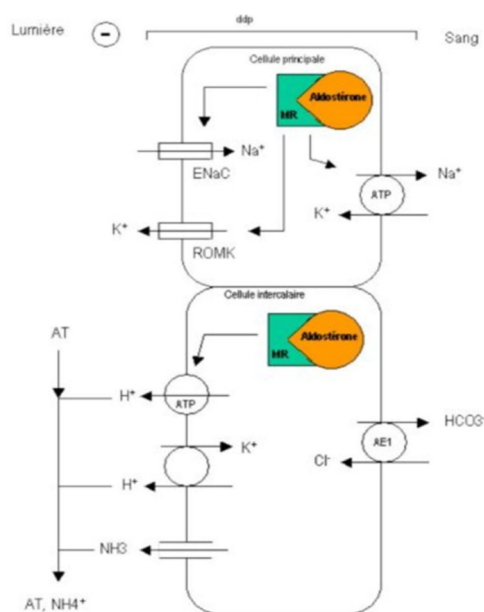


Figure 12 : Mécanisme de sécrétions des protons via les cellules intercalaires de type A (18)

Enfin, l'ammoniogenèse est le dernier mécanisme d'excrétion des protons. L'ammoniac (NH_3) est produit à partir de la glutamine dans le tubule contourné proximal et capte un proton pour former l'ammonium (NH_4^+), qui est éliminé dans les urines. C'est le seul mécanisme qui n'est pas saturable en raison de la capacité de production constante d'ammoniac par l'organisme (18), (19).

2.4.2 Fonction endocrine

Le rein possède une fonction endocrine fondamentale avec une production d'hormones dont les cibles sont soit rénales, soit extrarénales.

2.4.2.1 *Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

La rénine est une hormone exclusivement synthétisée par le rein et sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire. En intégrant le SRAA, elle assure la régulation fine du volume extracellulaire et de la pression artérielle. La sécrétion de rénine est déclenchée par plusieurs stimuli dont :

- L'hypovolémie ou la baisse de la pression artérielle
- L'activation du système nerveux sympathique
- Une baisse de la concentration en chlorure de sodium détectée par la macula densa du néphron

Elle active par protéolyse l'angiotensinogène circulant, protéine d'origine hépatique, pour former l'angiotensine I. L'enzyme de conversion transforme ensuite l'angiotensine I en angiotensine II par clivage. Cette dernière exerce plusieurs effets physiologiques par l'intermédiaire de plusieurs récepteurs, notamment les récepteurs AT1, qui entraînent un puissant effet vasoconstricteur. Cette vasoconstriction concerne particulièrement les artères glomérulaires efférentes et entraîne une augmentation de la charge sodée, une rétention d'eau et donc un effet hypertenseur. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone au niveau des cellules glomérulées du cortex surrénalien. L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde qui agit au niveau des tubules rénaux en activant la pompe Na^+/K^+ ATPase. Cela favorise la réabsorption de sodium, entraînant une rétention d'eau et par conséquent une augmentation de la volémie. L'aldostérone possède donc une activité hypertensive (Figure 13).

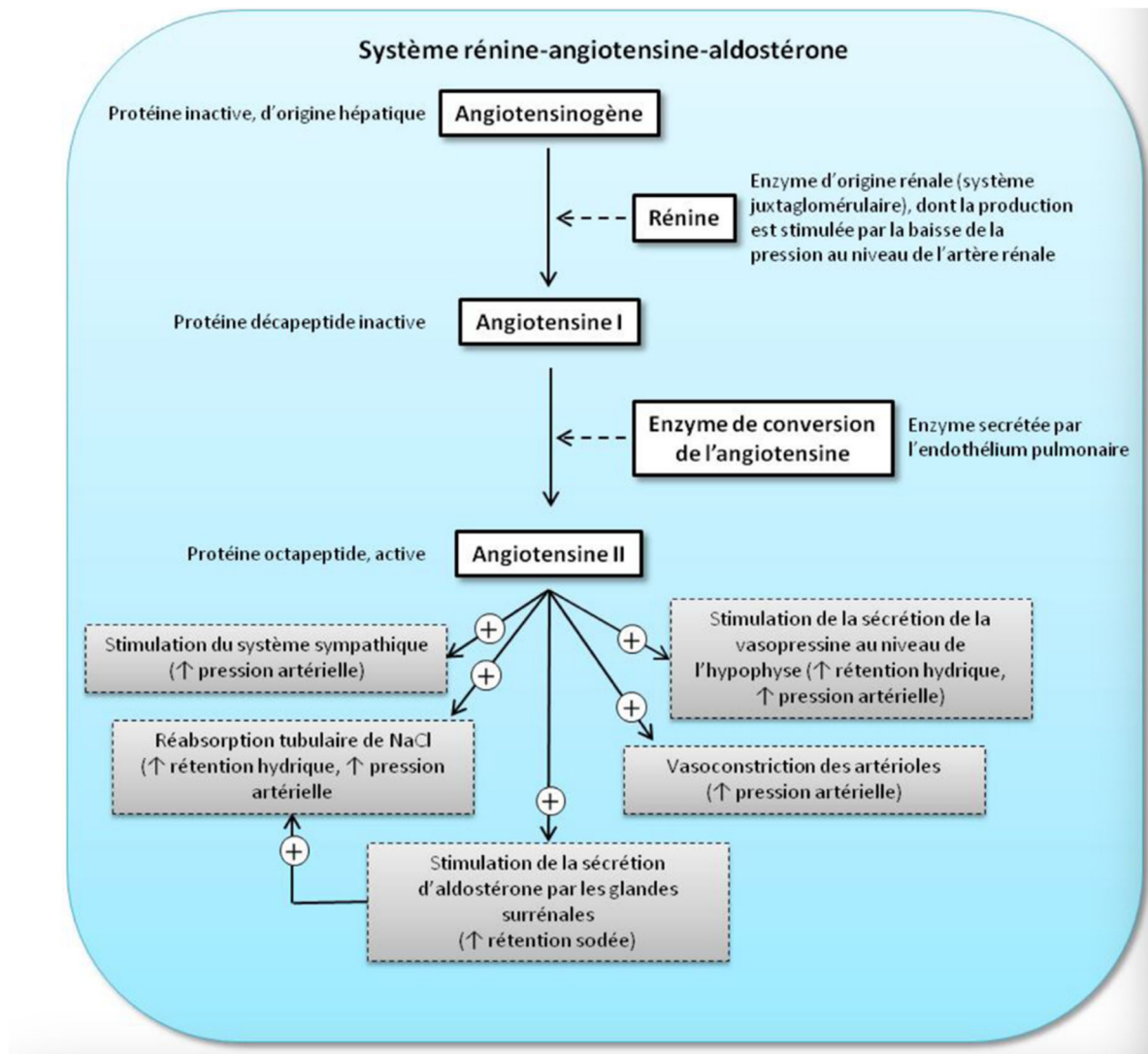


Figure 13 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (20)

Enfin, l'hormone ADH, également appelée vasopressine, intervient dans la régulation du bilan hydrique et joue un rôle sur la pression artérielle. Synthétisée par les cellules neuroendocrines de l'hypothalamus et stockée dans la post-hypophyse, l'ADH est libérée en réponse à une hyperosmolarité ou une hypovolémie. Son action principale s'exerce sur les récepteurs V2 situés sur la membrane basolatérale des cellules du canal collecteur rénal. Leur stimulation permet l'ouverture des canaux aquaporine-2 (AQP-2), permettant une augmentation de la perméabilité à l'eau de la membrane apicale. La réabsorption d'eau est ainsi augmentée, ce qui augmente la volémie. En l'absence d'ADH, l'AQP-2 apicale est réinternalisée et la membrane apicale redevient imperméable à l'eau (12), (20), (21), (Figure 14).

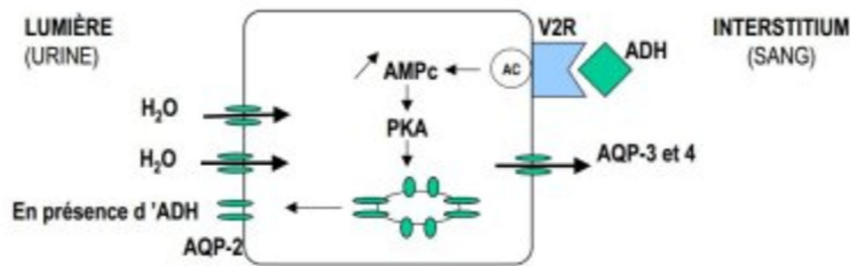


Figure 14 : Action de l'hormone anti-diurétique (21)

2.4.2.2 Activation de la vitamine D

Le rein participe à la régulation hormonale du métabolisme minéral, notamment par son action sur la synthèse du calcitriol (ou 1α , 25-dihydroxycholecalciférol), qui est la forme active de la vitamine D. Au niveau des cellules tubulaires proximales, l'enzyme 1α -hydroxylase, sous l'influence de la parathormone (PTH), convertit le calcidiol (25-hydroxycholecalciférol), produit par le foie, en calcitriol. Cette forme active de vitamine D intervient dans l'homéostasie phosphocalcique : elle augmente l'absorption intestinale et rénale du calcium, favorisant la minéralisation osseuse. Elle stimule également l'absorption intestinale du phosphate, contribuant ainsi à l'équilibre du métabolisme minéral (12), (20), (22), (Figure 15).

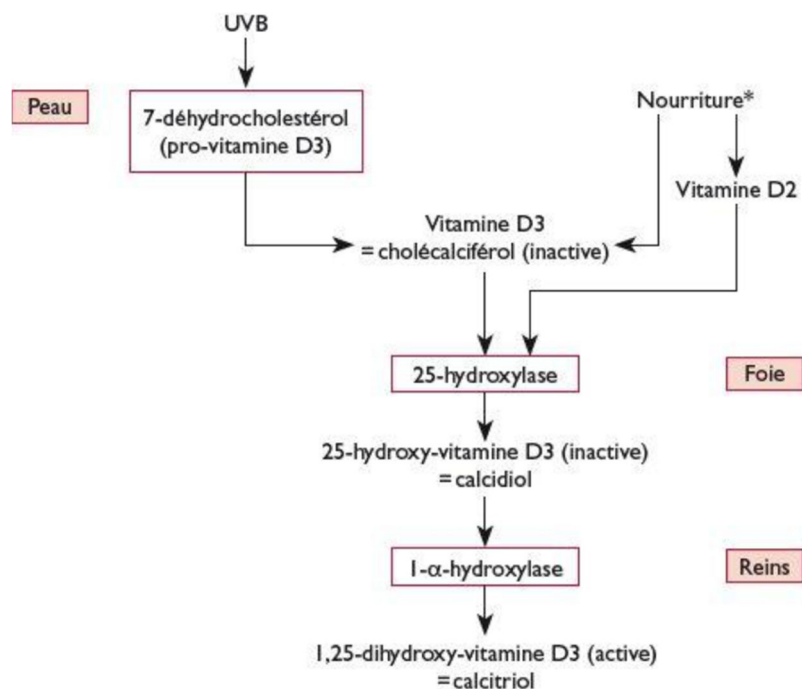


Figure 15 : Métabolisme de la vitamine D (22)

2.4.2.3 Production d'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine produite par les cellules interstitielles péri-tubulaires fibroblastiques du cortex rénal. Sa synthèse est oxygène-dépendante. En effet, la formation d'EPO est stimulée par une baisse du taux d'oxygène circulant dans les artères rénales ou par une diminution significative du nombre d'érythrocytes parvenant aux reins. L'EPO produite agit au niveau de la moelle osseuse comme un facteur de croissance hématopoïétique et stimule la synthèse des érythrocytes afin de maintenir une saturation en oxygène dans le sang optimale et un équilibre de la masse globulaire (12), (20), (23).

3 Évaluation de la fonction rénale :

3.1 Introduction

L'évaluation de la fonction rénale est indispensable pour déterminer l'état de santé des reins et détecter précocement toute altération. Elle permet de suivre l'évolution des maladies rénales et d'ajuster les posologies des molécules éliminées par voie rénale en fonction de la capacité d'excrétion des reins. Cette analyse est essentielle pour vérifier la possibilité d'instauration d'un traitement ou encore pour mesurer l'impact néphroprotecteur de certaines molécules. Une fonction rénale optimale permet une élimination des impuretés exogènes et endogènes de l'organisme, ainsi qu'un équilibre hydro-électrique, acido-basique et hormonal (14), (24), (25).

3.2 Le débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente le volume de plasma filtré par les reins par unité de temps. Il constitue un indicateur quantitatif de la fonction rénale, reflétant à la fois le nombre de néphrons fonctionnels et leur efficacité. L'estimation du DFG (ou DFGe) peut être calculée et le DFG peut être mesuré pour évaluer la performance des reins. Il est régulièrement indiqué à des fins diagnostiques, informatives ou préventives. Le DFG dépend du débit plasmatique rénal (DPR), soit la quantité de plasma qui parvient aux reins, ainsi que de la fraction de filtration (FF), qui correspond au pourcentage du DPR filtré à travers les glomérules. Ainsi, le DFGe peut être calculé à partir de la formule suivante :

$$\text{DFG} = \text{DPR} \times \text{FF}$$

Chez un individu sain, le DPR est estimé à 600 mL/min et la FF à environ 20 %. Ainsi, le débit de filtration glomérulaire estimé est d'environ $600 \text{ mL/min} \times 20 \% = 120 \text{ mL/min}$ soit environ 180 L/jour (17), (24), (25).

Ainsi, le DFG peut être exprimé en mL/min. Cependant, plusieurs formules permettent de le calculer, et l'unité peut varier selon la méthode utilisée. Afin de réduire les variations interindividuelles et de faciliter la comparaison des résultats d'une personne selon son âge, sa taille et son poids, certaines formules ajustent le DFG en fonction de la surface corporelle. Cette correction, appelée standardisation, permet d'exprimer le DFG en millilitres par minute par $1,73 \text{ m}^2$. Il est important de noter que le DFG n'est pas constant au cours du temps. Chez les enfants, il augmente progressivement en raison de la croissance des glomérules et de l'augmentation des besoins d'épuration. En revanche, le DFG diminue avec l'âge, en raison de modifications physiologiques et anatomiques des reins incluant la diminution du nombre de néphrons. Cette réduction s'observe à partir de 40 ans environ, mais la diminution du DFG s'observera plutôt aux alentours de 50 ans, lorsque l'organisme ne sera plus capable de compenser. Des études indiquent un déclin annuel moyen d'environ $0,75 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ mais cette valeur peut varier selon la méthode de calcul ou de mesure utilisée. Ce déclin physiologique est à distinguer de situations pathologiques capables aussi d'entraîner une diminution du DFG (25), (26).

3.3 Mesure du DFG

Le DFG peut être mesuré à l'aide de marqueurs exogènes et endogènes. Pour garantir une mesure fiable de la fonction glomérulaire, un marqueur doit répondre à plusieurs critères (24), (25), (27), (28) :

- Être spécifique de la fonction rénale : le marqueur doit être filtré exclusivement par les reins, sans être réabsorbé ou sécrété par les tubules rénaux.
- La concentration du marqueur doit rester stable dans le plasma.
- Être sensible aux modifications fonctionnelles : le marqueur doit être capable de détecter précocement toute altération de la fonction rénale.

3.3.1 Marqueurs exogènes

Les marqueurs exogènes les plus couramment utilisés pour mesurer le DFG sont l'inuline, l'iohexol et les substances radiopharmaceutiques. Ces traceurs sont librement filtrés par les glomérules, sans être sécrétés ou réabsorbés par les tubules, et ne subissent pas de métabolisation. Par conséquent, leur clairance rénale est égale au DFG. Toutefois, ces méthodes sont complexes, coûteuses et peu adaptées à une utilisation en routine. Elles sont donc généralement réservées à des situations cliniques particulières nécessitant une évaluation précise du DFG (24), (29), (30), (31).

3.3.2 Marqueurs endogènes

3.3.2.1 *Clairance de la créatinine*

Le marqueur le plus régulièrement utilisé pour estimer le DFG est la créatinine, produit du métabolisme de la créatine. La clairance de la créatinine correspond au volume virtuel de plasma épuré de créatinine par les reins en une minute. Elle peut être mesurée ou calculée et est exprimée en mL/min. Il s'agit d'un bon marqueur endogène d'évaluation de la fonction rénale car la créatinine est librement filtrée et n'est pas réabsorbée ensuite. Toutefois, il reste imparfait car cette substance est légèrement sécrétée par les tubules rénaux, entraînant une surestimation de la clairance rénale de 20 à 30 % par rapport au débit de filtration glomérulaire. De plus, sa production est proportionnelle à la masse musculaire du patient et peut entraîner des erreurs d'estimation chez les individus ayant une masse musculaire anormalement basse comme les personnes âgées, ou élevée comme les athlètes. Enfin, la clairance de la créatinine dépend du sexe et de l'ethnie du patient (24), (25).

3.3.2.2 *Dosage de la créatininémie*

Le dosage de la créatininémie est également un indicateur utile, mais présente aussi des limites. En effet, il ne permet pas de détecter une insuffisance rénale débutante car une créatininémie normale peut coexister avec un DFG abaissé (Figure 16). Ainsi, une élévation de la créatininémie indique généralement une insuffisance rénale avancée. De plus, la créatininémie est un marqueur imparfait de la fonction rénale, son augmentation pouvant traduire une baisse de la filtration, une masse musculaire importante ou une baisse de la sécrétion tubulaire.

Le DFG et la créatinine plasmatique sont inversement liés, à trois facteurs près :

- La production musculaire de créatinine
- La clairance extrarénale de créatinine
- La sécrétion tubulaire rénale

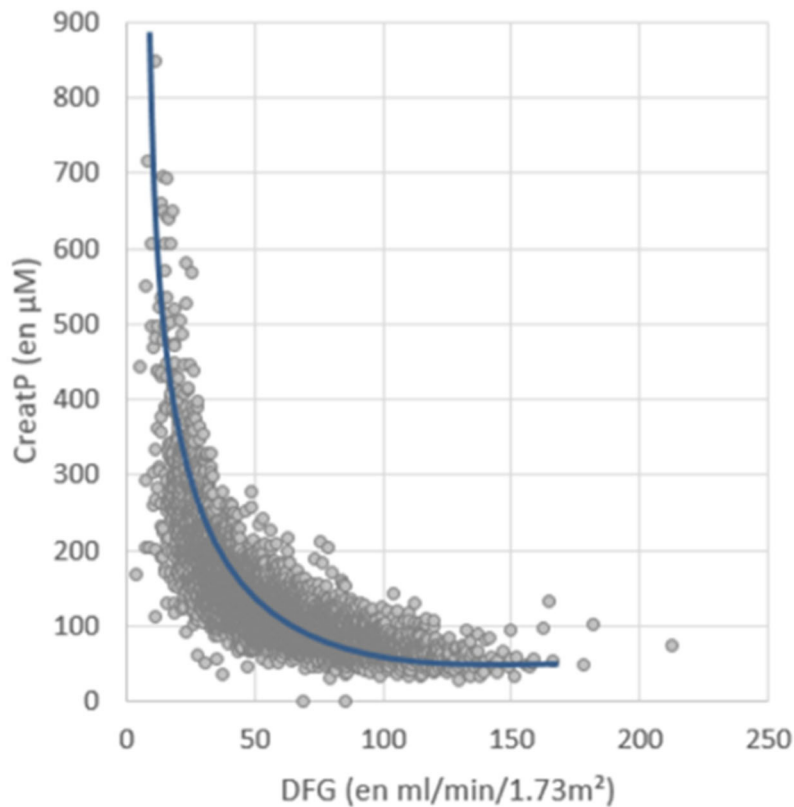


Figure 16 : Lien entre la créatininémie et le DFG (27)

Deux méthodes de dosage de la créatinine sérique sont actuellement utilisées dans les laboratoires :

- **La méthode colorimétrique de Jaffé** : peu coûteuse. Elle peut cependant surestimer la fonction rénale en raison de la présence de facteurs pseudo chromogènes pouvant perturber les résultats.
- **La méthode enzymatique** : plus précise. Elle peut être standardisée par la spectrométrie de masse à dilution isotopique (IDMS). Malgré son coût, elle reste recommandée par la HAS (24), (25), (30).

3.3.2.3 Cystatine C

La cystatine C, une protéine produite par toutes les cellules de l'organisme, peut également être mesurée pour estimer la fonction rénale. Sa concentration plasmatique est inversement proportionnelle au DFG, et sa valeur est globalement indépendante de facteurs tels que l'âge, la masse musculaire ou le poids. Toutefois, des variations individuelles de la cystatinémie peuvent être influencées par des facteurs comme les troubles thyroïdiens, l'obésité, le tabagisme, le diabète, les stéroïdes et l'inflammation chronique. La cystatine C est donc souvent dosée, seule ou en association avec la créatinine afin d'estimer la fonction rénale. L'utilisation de ce marqueur reste exclue pour le diagnostic de l'IRC, en raison de l'absence de standardisation de son dosage (24), (28), (32).

3.4 Calcul de la clairance de la créatinine : Formule de Cockcroft et Gault (ClCr en mL/min)

L'état de la fonction rénale peut être estimé par le calcul. La formule de Cockcroft et Gault est l'une des plus anciennes méthodes d'estimation de la clairance de la créatinine. Elle a été établie par comparaison de la clairance urinaire de la créatinine sur 24 heures, mesurée en mL/min, avec un dosage de la créatinine selon la méthode de Jaffé après ultrafiltration. Cette formule n'est pas standardisée en fonction de la surface corporelle et demeure principalement utilisée pour adapter les posologies des molécules éliminées par voie rénale. En effet, elle est simple, rapide, nécessite seulement des paramètres facilement disponibles (l'âge, le poids, le sexe et la créatinine sérique) et peut, par conséquent, être réalisée en ambulatoire. Elle permet d'estimer rapidement la clairance de la créatinine à partir d'un simple dosage sérique de celle-ci, évitant ainsi le recueil des urines sur 24 heures. Cette formule présente toutefois des limites. En effet, il ne s'agit pas directement d'une estimation du DFG, mais de la clairance de la créatinine (24), (25), (30), (Figure 17).

$$\text{Clairance (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :
K = 1,23 pour les hommes
K = 1,04 pour les femmes
Âge exprimé en années
P_{Cr} : créatinine sérique

Figure 17 : Formule de Cockcroft et Gault (30)

3.5 Calcul du DFG

3.5.1 Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

La formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) est une formule d'estimation du DFG, développée à partir d'une population de 1070 patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) aux stades 2 à 5, chez qui le DFG avait été mesuré par la méthode de référence basée sur l'utilisation de traceurs exogènes. La version simplifiée de cette formule utilise quatre variables : l'âge, le sexe, l'ethnie et la créatininémie. Elle est compatible avec les dosages standardisés de la créatinine sérique réalisés par la méthode de spectrométrie de masse à dilution isotopique (Figure 18).

Pour un dosage de créatinine raccordé à un échantillon de référence quantifié par spectrométrie de masse avec dilution isotopique (IDMS) :

$$\text{DFG} = 175 \times P_{\text{Cr}}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si } \text{♀}) \times 1,212 \text{ (race noire)}$$

Figure 18: Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (30)

Avec :

DFG : en mL/min/1,73m²

Âge : en années

P_{cr} : créatinine sérique (mg/dL)

Cette formule possède également des limites. En effet, elle a été mise en place pour estimer le DFG chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC). Elle reste alors imprécise pour les valeurs de DFG supérieures à 60 mL/min/1,73 m² et sera donc plutôt utilisée dans les stades avancés de la maladie (24), (25), (30).

3.5.2 Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology)

La formule Chronic Kidney Disease-Epidemiology a été établie à partir de données multicentriques de patients ayant bénéficié d'une mesure du DFG par méthode de référence, avec des dosages de la créatinine plasmatique par méthode enzymatique, standardisés par la méthode IDMS. Elle utilise les mêmes quatre variables que la formule MDRD (âge, sexe, créatininémie et ethnie), mais a été conçue dans le but d'améliorer la précision de l'estimation du DFG, particulièrement chez les personnes avec une fonction rénale normale ou légèrement réduite. Elle est, par conséquent, adaptée à une large partie de la population. En revanche, la formule est moins fiable chez les personnes d'âge ou de poids extrêmes, ainsi que dans des situations spécifiques telles que l'œdème ou la grossesse. Historiquement, un facteur ethnique

(spécifique aux Afro-Américains) était inclus dans la formule CKD-EPI mais a finalement été supprimé dans la régression du modèle (Figure 19).

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,1018 \text{ (si } \varnothing)$$

Avec :

Scr : créatinine sérique

K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de Scr/K ou 1

max indique le maximum de Scr/K ou 1

Figure 19: Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (30)

Pour finir, les formules MDRD et CKD-EPI permettent une estimation automatisée du DFG en mL/min/1,73 m², sans tenir compte du poids. Cependant, elles dépendent du dosage de la créatinine sérique qui peut varier dans certaines situations cliniques. Aucune formule basée sur la créatinine sérique n'est applicable si la créatininémie n'est pas stable, notamment en cas d'insuffisance rénale aiguë (24), (25), (30).

3.6 Évaluation de la protéinurie

La mesure de la protéinurie est aussi un indicateur de la fonction rénale et permet à la fois le diagnostic et le suivi de maladies rénales chroniques ainsi que l'évaluation du risque cardiovasculaire associé. En conditions physiologiques, entre 100 et 150 mg de protéines sont excrétées dans les urines chaque jour. Lorsqu'une altération de la barrière de filtration ou de la fonction tubulaire se produit, la quantité de protéines, notamment d'albumine, augmente dans les urines, marquant un dysfonctionnement rénal. La quantification de la protéinurie, mesurée sur un échantillon d'urine, permet de classer les stades pathologiques suivants (33), (34), (35), (Tableau 1).

Tableau 1 : Définition des seuils pathologies de l'albuminurie et de la protéinurie

	Urines des 24h (En mg/24h)	RAC ou RPC* (En mg/mmol)	RAC ou RPC (En mg/g)
Albuminurie normale	<30	<3	<30
Microalbuminurie	30-300	3-30	30-300
Macroalbuminurie	>300	>30	>300
Protéinurie	>500	>50	>500

*RAC=Rapport albuminurie/créatininurie et RPC= Rapport Protéinurie/créatininurie

3.7 Autres

Un déséquilibre électrolytique (en sodium, potassium, calcium ou phosphate), une augmentation des taux d'urée ou encore une diminution de l'hémoglobine peuvent révéler une altération de la fonction rénale, puisque ces anomalies résultent de l'incapacité des reins à réguler correctement l'excrétion de ces substances ou à maintenir un équilibre acido-basique optimal. L'analyse biologique couplée à un examen clinique (œdème) constituent une évaluation plus complète de la fonction rénale en complément des méthodes vues précédemment (36).

4 Néphrologie : insuffisance rénale

4.1 L'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se caractérise par une diminution rapide et significative du DFG. Elle reflète un dysfonctionnement rénal soudain, souvent transitoire et potentiellement réversible, mais engage le pronostic vital à court terme, avec un taux de mortalité estimé à environ 15 %. Le diagnostic de l'IRA repose sur l'apparition d'un des trois critères suivants, définis par le KDIGO (37) :

- Une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure à 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures
- Une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure à 1,5 fois la valeur de référence au cours des 7 derniers jours
- Une diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h pendant au moins 6 heures

Ensuite, la classification KDIGO permet de caractériser la gravité de l'IRA (Tableau 2) :

Tableau 2 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO (37)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	$\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant $\geq 12\text{h}$
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ou mise en route de l'épuration extra-rénale	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ pendant $\geq 24\text{h}$ ou anurie pendant $\geq 12\text{h}$

Les insuffisances rénales aiguës se répartissent en trois types :

- **L'IRA obstructive ou post-rénale** : elle résulte de la présence d'un obstacle en aval des voies urinaires ou intra-tubulaires, entraînant une augmentation de la pression dans les tubules rénaux. La pression finit par atteindre celle du capillaire glomérulaire, bloquant ainsi la filtration. Les causes les plus fréquentes sont les lithiases urinaires, l'hypertrophie de la prostate ou la présence d'une tumeur compressive.
- **L'IRA fonctionnelle ou pré-rénale** : causée par une diminution du débit sanguin rénal (DSR) puis du DPR qui réduit la pression d'ultrafiltration dans les glomérules. L'hypoperfusion rénale, souvent liée à une hypovolémie elle-même conséquence d'une hémorragie, d'une déshydratation ou d'un choc, stimule la libération de rénine puis d'aldostérone et d'ADH. L'activation du système nerveux sympathique provoque une vasoconstriction de l'artériole efférente et augmente la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium. L'IRA fonctionnelle est réversible lorsque la cause sous-jacente est corrigée. Sinon, lorsque l'insuffisance de débit sanguin se prolonge, elle peut entraîner la mort des cellules tubulaires et conduire à une nécrose tubulaire.
- **IRA organique ou parenchymateuse** : cette forme d'insuffisance rénale résulte d'une atteinte directe des structures rénales, pouvant provoquer une nécrose tubulo-interstitielle aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une glomérulonéphrite aiguë, des vascularites ou des thromboses rénales. Ces lésions endommagent les tissus rénaux ainsi que les fonctions qui leur sont associées. Contrairement à d'autres formes, elle ne présente pas de réversibilité à court terme et impose une prise en charge ciblée et rapide de la cause sous-jacente pour limiter l'évolution vers une insuffisance rénale chronique (24), (39), (40), (41).

4.2 L'insuffisance rénale chronique

4.2.1 Introduction et définition

Maladie Rénale Chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence d'un ou plusieurs des marqueurs suivants pendant une durée supérieure à 3 mois :

- Rapport albuminurie/créatininurie > 3 mg/mmol
- Hématurie avec plus de 10mm³ ou 10 000/mL
- Leucocyturie en l'absence d'infection
- Anomalie morphologique à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles, gros reins polykystiques, néphrocalcinose, kyste
- DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Dans ce cas, on parle alors d'IRC (41)

Dans le monde, 5 à 10 % de la population est atteinte de MRC, avec une prise en compte du sous-diagnostic de l'IRC. Ce chiffre est en augmentation, notamment chez les personnes âgées de plus de 75 ans et les diabétiques. Dans 50 % des cas, les maladies rénales chroniques qui conduisent à l'insuffisance rénale sont la conséquence d'une hypertension artérielle et vasculaire (25 %) ou d'un diabète (23 %). Le dépistage repose sur des bandelettes urinaires, détectant la présence de protéines, d'érythrocytes et de leucocytes dans les urines. Ce dépistage est recommandé pour les populations à risque, incluant les diabétiques, hypertendus, insuffisants cardiaques, obèses ou présentant des risques cardiovasculaires, des maladies auto-immunes, urologiques ou des antécédents familiaux. Les premiers signes d'une atteinte rénale sont non spécifiques et incluent une asthénie, des troubles digestifs, une perte d'appétit, des troubles du sommeil, des crampes musculaires et une pollakiurie (39).

Les néphropathies désignent toutes les affections ou maladies pouvant toucher les reins. Ces dernières peuvent être primitives ou secondaires. Les néphropathies primitives regroupent les maladies glomérulaires, les néphropathies interstitielles chroniques, la néphro-angiosclérose hypertensive et les néphropathies héréditaires. Les néphropathies secondaires regroupent les néphropathies diabétiques et les atteintes secondaires aux maladies systémiques (lupus, vascularite). Les facteurs de risque de développement de MRC incluent l'âge avancé, le sexe masculin, les antécédents familiaux de maladie rénale, le tabagisme, l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle. Cette maladie est évolutive et conduit la plupart du temps à une insuffisance rénale terminale, sauf en cas de traitement adéquat de la cause sous-jacente. Les facteurs aggravants incluent une progression rapide du déclin du DFG, une albuminurie élevée et un mauvais contrôle de la pression artérielle. Une surveillance régulière de la fonction rénale et une maîtrise des facteurs de risque sont essentielles pour ralentir l'évolution de la maladie (39).

L'insuffisance rénale chronique est une maladie rénale chronique qui se manifeste par une diminution du DFG en dessous de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pendant plus de trois mois consécutifs. Une perte progressive et irréversible des fonctions rénales est observée, incluant la filtration, la régulation de la composition sanguine et la sécrétion hormonale. Cette pathologie résulte de la destruction progressive des néphrons fonctionnels. Au stade initial, la maladie est silencieuse, car les néphrons restants augmentent leur capacité de filtration pour compenser cette perte, maintenant un DFG stable malgré la progression de la destruction. Le diagnostic précoce de l'IRC est donc difficile puisque qu'une réduction significative du DFG ne devient apparente qu'une fois 50 % des néphrons détruits. Ainsi, la maladie progresse lentement, souvent sur plusieurs décennies, et se manifeste rarement avant l'âge de 45 ans. Sa prévalence augmente avec l'âge, en particulier après 65 ans. En 2015, le Réseau Épidémiologique et Informations en Néphrologie (REIN) comptabilisait 82 295 personnes traitées pour insuffisance rénale terminale (IRT), un nombre qui croît de 2 % par an, avec un taux de mortalité de 10,6 %. Les causes de l'IRC sont diverses, mêlant des facteurs génétiques, environnementaux et dégénératifs. Les complications associées à cette pathologie découlent de la variété des fonctions remplies par les reins (39), (40), (41), (42), (43), (44).

4.2.2 Classification de la maladie rénale chronique

Les maladies rénales chroniques sont classées en 5 stades en fonction du débit de filtration glomérulaire.

Stade	DFG (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
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
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 (et à deux ou trois examens consécutifs).

Figure 20 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (45)

L'IRCT est le stade le plus avancé de la MRC et se caractérise par un DFG inférieur à 15mL/min/1,73 m². Les reins n'étant plus capables d'assurer les besoins de l'organisme, une suppléance de la fonction rénale devient nécessaire, soit par une transplantation rénale, soit par des méthodes d'épuration sanguine, comme l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Ces approches permettent d'éliminer les déchets et de maintenir un équilibre hydroélectrique et acido-basique, afin d'assurer la survie du patient (38).

4.2.3 Complications de l'insuffisance rénale chronique

4.2.3.1 Complications métaboliques et cardiovasculaires

Acidose métabolique et troubles phosphocalciques et osseux

Avec la progression de l'IRC, une diminution de la capacité des reins à excréter la charge acide, à réabsorber les bicarbonates et à produire de l'ammoniac est observée, conduisant à une perturbation de l'équilibre acido-basique, voire à une acidose métabolique. Une acidose prolongée est associée à une augmentation de la mortalité chez les IRC suite à la survenue de plusieurs complications, notamment le développement d'une inflammation chronique ou d'une fibrose interstitielle rénale (46). L'acidose prolongée modifie également l'action ostéoblastique et ostéoclastique. Parallèlement, la synthèse de calcitriol diminue, provoquant une hypocalcémie liée à une absorption intestinale de calcium insuffisante. Ces perturbations stimulent une sécrétion excessive de parathormone (PTH), conduisant à une hyperparathyroïdie secondaire. La PTH en excès favorise la résorption osseuse, libérant du calcium au détriment de la structure osseuse, ce qui provoque une ostéodystrophie rénale, caractérisée par une altération du remodelage osseux et une diminution de la densité minérale osseuse. De plus, l'altération de l'excrétion du phosphate entraîne une hyperphosphatémie provoquant la libération du Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23), ce qui aggrave l'hypocalcémie et exacerbe l'hyperparathyroïdie secondaire. Des pathologies déminéralisantes, parfois sévères, comme l'ostéite fibreuse, peuvent alors être observées. (47), (48), (49).

Insulinorésistance

Dès les stades précoces de l'IRC, une résistance périphérique à l'insuline est observée, caractérisée par une altération de son action sur les tissus musculaires et adipeux. Cette insulinorésistance est attribuée à plusieurs mécanismes, notamment une diminution de la relocalisation des transporteurs GLUT4 vers la membrane cellulaire en réponse à l'insuline, ainsi qu'à une rétention des déchets du métabolisme azoté. En conséquence, les cellules bêta des îlots de Langerhans augmentent leur production d'insuline. Cette hypersécrétion est à l'origine de troubles des fonctions endothéliales et participe aux risques cardiovasculaires et rénaux (50).

Dyslipidémie

L'IRC perturbe la régulation de la lipoprotéine lipase entraînant un retard dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et donc une accumulation de ces dernières, sans changement significatif de leur production. L'IRC se caractérise ainsi par des niveaux élevés de triglycérides et une altération de la composition des lipoprotéines. Les taux de lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) ne sont généralement pas augmentés, mais leur structure peut être modifiée. En outre, les conditions urémiques perturbent la synthèse et la maturation des lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol), ce qui diminue leur taux et altère leur efficacité dans les fonctions antioxydantes et anti-inflammatoires (51).

Hyperuricémie

En conditions physiologiques, l'acide urique est filtré par le glomérule rénal et réabsorbé à 90 % dans le TCP. La diminution de la clairance rénale d'acide urique liée à l'IRC entraîne une diminution de son élimination et son accumulation dans le sang. Bien que l'organisme tente de compenser cette accumulation en augmentant la fraction d'excrétion rénale et l'élimination extrarénale, ces mécanismes restent insuffisants. L'hyperuricémie prolongée favorise une inflammation chronique et la survenue de lésions tubulaires rénales, liées à la formation de cristaux d'acide urique dans les tubules. Cela peut aussi contribuer à des complications systémiques, notamment des crises de gouttes, et un risque accru de progression de la maladie rénale (52).

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde. Chez les patients atteints d'IRCT, le risque de mortalité cardiovasculaire est 8,1 fois plus élevé que dans la population générale. L'exacerbation de ce risque a plusieurs origines.

Tout d'abord, l'IRC est fréquemment associée à des perturbations de l'équilibre hydroélectrique comme l'hyponatrémie, caractérisée par une concentration de sodium sérique inférieure à 135 mmol/L. Elle résulte principalement de la diminution de la capacité des reins à filtrer l'eau et de la défaillance des transporteurs rénaux impliqués dans la réabsorption de sodium. La surcharge hydrique, qui peut augmenter le liquide extracellulaire de 10 % à 30 %, contribue au développement d'œdèmes et d'hypertension artérielle (HTA), complication la plus fréquente des patients souffrant d'IRC. L'hypervolémie et la rétention de sodium associée activent le SRAA qui détecte une hypoperfusion rénale et libère des stéroïdes induisant une vasoconstriction ainsi qu'une rétention hydrosodée. En réponse, une dilatation du ventricule gauche et un épaississement de sa paroi sont régulièrement observés (53), (54).

De plus, l'IRC induit un état pro-inflammatoire, en partie dû à la rétention de toxines urémiques et d'interleukines, ce qui favorise le remodelage des tissus vasculaires et cardiaques et accélère le déclin de la fonction cardiaque. Ce remodelage contribue au développement de lésions athérosclérotiques. À long terme, il entraîne une fibrose myocardique ainsi que des calcifications valvulaires et coronariennes qui augmentent la raideur vasculaire, aggravant le phénomène d'hypertension et d'hypertrophie ventriculaire gauche, pouvant entraîner une sténose valvulaire (55).

Parallèlement, une hyperkaliémie peut survenir en raison d'une diminution de la filtration rénale de potassium. L'incidence de l'hyperkaliémie chez les patients atteints d'IRC varie entre 2 % et 35 %. L'hyperkaliémie est associée à une augmentation notable de la mortalité et se manifeste cliniquement par des faiblesses musculaires, des paresthésies, une paralysie, des nausées, une dyspnée, une hypotension, et dans les cas les plus graves, par un arrêt cardiaque. Par ailleurs, des arythmies cardiaques, favorisées par les déséquilibres hydro-électriques, peuvent se manifester (56).

L'IRC entraîne un vieillissement accéléré du système cardio-vasculaire. Les complications métaboliques énoncées ci-dessus, également à l'origine de calcifications vasculaires, d'athérosclérose, d'inflammation ou encore de troubles des fonctions endothéliales, augmentent le risque cardio-vasculaires chez les patients atteints d'IRC à tous les stades de la maladie (55), (57).

Enfin, les facteurs de risque traditionnels tels que le tabagisme ou l'âge aggravent le risque global chez ses patients et contribuent au déclin progressif de la fonction cardiaque (57).

4.2.3.2 Complications hématologiques

Anémie normochrome normocytaire arégénérative

L'anémie est l'une des complications majeures de l'insuffisance rénale chronique et résulte principalement de la diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) par les fibroblastes interstitiels rénaux. L'EPO est essentielle dans la différenciation de la lignée érythrocytaire : sa diminution conduit à une apoptose programmée des précurseurs de la lignée et par conséquent, à une réduction de la production d'érythrocytes, les cellules responsables du transport de l'oxygène dans les organes et tissus. Cette baisse de production résulte de phénomènes d'inflammation et de fibrose rénale, entraînant l'atrophie progressive des tubules rénaux. L'anémie est généralement normochrome, normocytaire et arégénérative. D'autres facteurs contribuent à l'anémie, notamment la réduction de la demi-vie des érythrocytes, la sécrétion de cytokines induisant une résistance à l'EPO et une diminution de l'absorption intestinale du fer liée à l'inflammation chronique. Les conséquences de l'anémie sont particulièrement graves sur le plan musculaire et cardiovasculaire, en raison de la diminution de l'oxygénation du cœur (58), (59).

Des troubles de l'hémostase primaire, conséquences de divers mécanismes physiopathologiques, peuvent être observés. Parmi eux, l'inhibition de la fonction plaquettaire par des métabolites plasmatiques tels que l'urée perturbe les voies de signalisation nécessaires à l'agrégation plaquettaire. Aussi, l'inflammation chronique associée à l'IRC contribue à une inhibition accrue de l'adhésion plaquettaire. L'élévation de l'hormone parathyroïdienne, aggrave également ce trouble en perturbant les mécanismes de coagulation. Ces anomalies peuvent conduire à une augmentation du risque hémorragique chez les malades (60).

4.2.3.3 Dénutrition protéino-énergétique

Il est difficile d'estimer la proportion de patients dénutris. Toutefois, la dénutrition est un élément important de la morbi-mortalité de l'insuffisance rénale chronique et impacte la qualité de vie des patients. Les facteurs de risque regroupent l'âge, la sédentarité, la gravité de la pathologie et le statut socio-économique. Son origine est multifactorielle et dépend de la baisse de l'alimentation chez les patients fragilisés par leur pathologie, des restrictions alimentaires imposées par la maladie ainsi que de l'augmentation d'hormones dites suppressives de l'appétit comme la leptine, l'insuline ou les cytokines pro-inflammatoires qui entraînent une diminution de l'apport protéique. Une gastroparésie est également régulièrement retrouvée chez l'insuffisant rénal, diminuant la fréquence des prises alimentaires (61), (62).

5 La néphroprotection

5.1 Mesures hygiéno-diététiques :

L'adoption de mesures hygiéno-diététiques est essentielle pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Hors dialyse, l'un des objectifs prioritaires est de maintenir un poids avec un IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m², car l'obésité favorise la rétention hydrosodée, entraînant une hypervolémie et une élévation de la pression artérielle. Ces phénomènes conduisent à une hyperfiltration glomérulaire qui aggrave sur le long terme la dégradation de la fonction rénale. Ainsi, un apport énergétique compris entre 30 et 40 kcal/kg/j est recommandé pour maintenir un poids stable.

De plus, l'hydratation doit être équilibrée, avec un apport quotidien d'environ 1,5 litre d'eau, sans restriction excessive ni excès. En outre, il est essentiel de limiter l'apport protéique, sauf en cas de dialyse, afin de réduire la production d'urée, dont l'élimination est diminuée en situation d'insuffisance rénale. Un apport réduit à 0,8 gramme de protéines par kilogramme de poids corporel par jour est recommandé à partir du stade 3a puis 0,6 g/kg/j à partir du stade 3b.

Quel que soit le stade de la maladie, il est également important de limiter les apports en phosphore, que l'on trouve principalement dans les produits riches en protéines comme la viande et les produits laitiers ou dans le chocolat, afin de prévenir l'hyperphosphatémie, facteur d'aggravation de la maladie. Par ailleurs, les apports en sodium doivent être restreints à moins de six grammes par jour pour prévenir la surcharge hydrosodée et ses complications. Une vigilance particulière est requise concernant les aliments ultra-transformés et les médicaments effervescents, qui contiennent généralement des quantités élevées de sel. En cas d'insuffisance rénale avancée, la limitation des aliments riches en potassium devient nécessaire en raison de la diminution de son excrétion.

Enfin, dans le but d'améliorer la santé globale et de réduire les risques cardiovasculaires, une alimentation riche en fruits et légumes, pauvre en graisses saturées, ainsi qu'une activité physique régulière (au moins 30 minutes, trois fois par semaine) sont conseillées. L'arrêt du tabac et une consommation d'alcool modérée permettent de protéger les reins à tout stade d'IRC. Le tabagisme aggrave l'insuffisance rénale chronique en augmentant le stress oxydatif et la pression artérielle. Les besoins nutritionnels du patient dialysé sont augmentés, notamment en calories et en protéines, et sont définis selon les caractéristiques de chaque patient par le centre de dialyse (63), (64), (65), (66).

5.2 Contrôle des facteurs de risque

5.2.1 Contrôle médicamenteux de la pression artérielle et de la protéinurie

Le contrôle de la pression artérielle (PA) et de la protéinurie sont indispensables pour ralentir la progression de l'IRC. L'hypertension artérielle étant à la fois un facteur aggravant de l'IRC et un facteur de risque cardiovasculaire, une surveillance rigoureuse est primordiale.

Selon les recommandations, les valeurs normales de la PA doivent être inférieures à 140/90 mmHg lorsque la protéinurie est comprise entre 30 et 300 mg/j. Ces valeurs doivent être abaissées à 130/80 mmHg, si l'albuminurie dépasse 300 mg/j (67).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont les traitements de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les patients atteints d'IRC et de protéinurie, qu'ils soient diabétiques ou non. Ces molécules agissent en bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, permettant ainsi de réduire la pression artérielle, de protéger le rein et le cœur, tout en diminuant la protéinurie, marqueur prédictif de la progression de la maladie. L'efficacité de ces traitements est dose-dépendante et atteint son maximum environ trois semaines après leur instauration. Il est toutefois important d'ajuster les doses en fonction du DFG, afin de limiter le risque d'hyperkaliémie, régulièrement retrouvée. Une augmentation transitoire de la créatininémie, allant jusqu'à 30 %, est fréquemment observée au début du traitement. Elle reflète une diminution de la pression intra-glomérulaire et à long terme, une protection rénale. Cependant, une étude publiée par *Casas et al.* (68) a récemment remis en question l'intérêt de ces molécules dans le cas d'une IRC sans protéinurie. Par ailleurs, une association entre ces deux classes n'est pas recommandée du fait du risque accru d'effets indésirables (69).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, sont souvent associés aux IEC ou aux ARA II pour réduire la surcharge volémique, améliorer l'hypertrophie ventriculaire gauche et renforcer la protection des reins. Leur efficacité dépend du DFG du fait de leur mécanisme d'action, et des doses plus élevées doivent être administrées au fur et à mesure du déclin de la fonction rénale. Les diurétiques thiazidiques sont inefficaces et donc contre-indiqués lorsque le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² tandis que les diurétiques de l'anse restent indiqués dans les cas de rétention hydrosodée sévère (69).

Les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés en complément des IEC ou ARA II, notamment chez les patients présentant une protéinurie. Bien que leur effet sur la réduction de la protéinurie soit moindre, ils permettent d'améliorer le contrôle de la PA. Cette classe de molécules ne contribue cependant pas à la résorption des œdèmes périphériques (69).

Les bêtabloquants peuvent être envisagés en cas de comorbidités cardiovasculaires. Cette classe de molécule offre une cardioprotection démontrée, bien qu'une attention

particulière soit nécessaire chez les patients diabétiques, en raison du risque d'hypoglycémie masquée. Aussi, les bêtabloquants étant éliminés par voie urinaire, une adaptation posologique devra être réalisée même s'ils peuvent être utilisés à tous les stades d'insuffisance rénale.

Enfin, les anti-aldostérone contribuent à réduire la tension artérielle et à améliorer la fonction cardiaque, notamment chez les patients souffrant d'hypertrophie ventriculaire gauche mais sont susceptibles d'exacerber l'hyperkaliémie. Ils seront à utiliser avec précaution (70), (71), (72).

5.2.2 Contrôle de la glycémie

Chez les patients diabétiques, l'équilibre glycémique constitue un axe central de la prise en charge. Une autosurveillance régulière de la glycémie, ainsi qu'un contrôle du taux d'hémoglobine glyquée sont essentiels. Des règles hygiéno-diététiques adaptées à la gestion du diabète devront également être appliquées pour optimiser le contrôle de la glycémie et limiter l'aggravation de l'insulinorésistance (71).

5.2.3 Contrôle des facteurs cardio-vasculaires

Les dyslipidémies contribuent à l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'IRC. Un traitement par statine pourra être mis en place, sachant que l'efficacité des statines diminue avec la progression de la maladie. Le KDIGO déconseille alors l'initiation de ce traitement chez les patients dialysés (69), (70), (73).

5.2.4 Modifications pharmacocinétiques chez l'IRC

5.2.4.1 Absorption

L'absorption de certains médicaments peut être ralentie chez les patients atteints d'IRC. La gastroparésie, régulièrement observée, peut retarder le temps nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique maximale (C_{max}). De plus, l'alcalinisation du tractus gastro-intestinal, fréquente chez l'insuffisant rénal chronique, peut modifier l'ionisation et la dissolution des médicaments solubles en milieu acide, comme le furosémide, entraînant une diminution de leur fraction absorbée. En revanche, plusieurs études ont montré une

augmentation de la fraction absorbée pour d'autres médicaments tels que le propranolol, substrat du cytochrome P450 (CYP), ou les immunosuppresseurs, substrats des transporteurs intestinaux. Ces médicaments sont soumis à l'effet de premier passage hépatique. La diminution de l'expression fonctionnelle des CYP et des transporteurs d'efflux, observée dans des modèles animaux, suggère que l'IRC diminue cet effet de premier passage hépatique et le transport des médicaments, ce qui pourrait entraîner une augmentation de leur fraction absorbée après une prise per os (74).

5.2.4.2 Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de nombreux médicaments est altérée par l'IRC. Les médicaments acides, tels que la pénicilline ou les barbituriques, se lient principalement à l'albumine. Chez les patients souffrant d'IRC, une hypoalbuminémie peut être observée, principalement liée à une perte accrue d'albumine dans les urines. De plus, l'urémie résultant de l'IRC provoque la carbamylation de l'albumine, réduisant ainsi son affinité pour les médicaments acides. Cette altération peut entraîner une compétition entre les toxines urémiques et les médicaments pour les sites de liaison à l'albumine. Une augmentation de la fraction libre de certaines molécules peut alors être constatée. En revanche, la liaison aux protéines plasmatiques des médicaments basiques ne semble pas être significativement modifiée in vivo chez les patients souffrant d'IRC (74).

5.2.4.3 Métabolisme

La réduction de l'expression et de l'activité des CYP chez les sujets atteints d'IRC affecte non seulement le métabolisme des composés exogènes, mais également celui des substrats endogènes. Cette altération a été observée au niveau des principaux cytochromes hépatiques, comme le CYP3A, dès les stades précoces d'IRC, ce qui indique une perturbation du métabolisme même au début de la maladie. Par ailleurs, des études ont observé une augmentation de la demi-vie des médicaments éliminés par voie enzymatique chez l'insuffisant rénal chronique, suggérant une altération du métabolisme de phase II. L'équipe de Maseereuw a démontré, à l'aide de modèles cellulaires rénaux, que la présence de toxines urémiques réduisait l'activité des enzymes de glucuronidation et diminuait la formation de glucuronides (75).

De plus, des facteurs urémiques présents dans le sérum d'animaux néphrectomisés entraînent des modifications de l'expression des N-acétyltransférases (NAT), renforçant l'idée que l'IRC altère le métabolisme de phase II (74).

5.2.4.4 Élimination

L'IRC, caractérisée par une diminution du DFG, perturbe directement l'élimination rénale de nombreux médicaments. De surcroît, des études sur des modèles animaux semblent montrer que la maladie affecte les processus de sécrétion tubulaire, en lien avec l'altération des transporteurs rénaux. Ces altérations pourraient également causer une diminution de la clairance rénale ou une accumulation intrarénale de certains médicaments et favoriser la néphrotoxicité (74).

5.2.5 Réévaluation de la balance bénéfices-risques des médicaments néphrotoxiques

Les médicaments peuvent être éliminés par voie rénale, et même en l'absence d'insuffisance rénale préexistante, certains peuvent induire une néphrotoxicité. Ces médicaments se divisent en trois catégories selon le type d'insuffisance rénale qu'ils causent :

- Les médicaments induisant une insuffisance rénale fonctionnelle, qui disparaît généralement après l'arrêt du traitement en cause : cela concerne notamment les diurétiques ou encore les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Les médicaments responsables d'insuffisance rénale organique aiguë ou chronique, qui endommagent les tissus rénaux, parfois de manière irréversible : ces médicaments incluent certains antibiotiques comme les aminosides, les cytotoxiques, les immunosuppresseurs, le lithium ou des produits de contraste iodés.
- Les médicaments à l'origine d'insuffisance rénale obstructive, qui favorisent la formation de cristaux, entraînant l'obstruction des voies urinaires : parmi les molécules impliquées sont retrouvés certains antibiotiques (sulfamides, fluoroquinolones) et des antiviraux comme l'atazanavir.

L'insuffisance rénale est un facteur de risque d'hyperkaliémie. Ce risque peut être aggravé par certains médicaments, notamment les sels de potassium, les inhibiteurs du SRAA, les diurétiques hyperkaliémisants et certains immunosuppresseurs. Chez les patients atteints d'IRC, la balance bénéfices-risques des médicaments doit toujours être réévaluée afin de minimiser les risques de toxicité rénale (76), (77), (78).

5.2.6 Vaccination

Les patients atteints d'IRC sont des sujets avec un risque infectieux élevé. Tout d'abord, il a été montré que la maladie était associée à une baisse des réponses immunitaires cellulaires et humorales, dont l'importance suit le stade d'insuffisance rénale. De plus, cette population de patients présente souvent d'autres pathologies comme des maladies cardiovasculaires ou du diabète. Enfin, tout événement infectieux est susceptible d'aggraver l'insuffisance rénale quel qu'en soit le stade. De ce fait, il est recommandé que ces patients reçoivent, en plus des vaccinations habituelles de la population adulte, une dose de vaccin contre la COVID-19, la grippe et les infections à pneumocoque. Aussi, lorsque le stade 3b est atteint, il est recommandé de vacciner contre l'hépatite B. Ces vaccinations doivent être réalisées dès que possible car les patients dialysés présentent une moindre réponse à la vaccination. La vaccination de l'entourage est alors primordiale afin d'éviter la transmission des infections à ces patients (79).

Pour conclure, la combinaison de mesures hygiéno-diététiques et le contrôle rigoureux des facteurs de risque, incluant parfois une prise en charge pharmacologique, s'avère indispensable pour freiner l'évolution de l'IRC et prévenir les complications associées.

Partie 2 : Les gliflozines

1 Un peu d'histoire

1.1 De la phlorizine aux inhibiteurs spécifiques de SGLT2

La première gliflozine, la phlorizine a été découverte par deux chimistes belges en 1835 dans l'écorce d'un pommier. En 1885, un psychiatre allemand a observé la présence de glycosurie chez le chien, puis chez l'Homme, après administration de cette molécule. Au fil des années, il a été établi que son action hypoglycémiante était principalement rénale, car elle inhibait de manière non sélective les co-transporteurs sodium-glucose 1 et 2 (SGLT1 et SGLT2). Cependant, l'inhibition des SGLT1 présents dans le tractus intestinal réduisait l'absorption digestive du glucose, provoquant des effets indésirables tels que des diarrhées osmotiques. En raison d'une balance bénéfices-risques défavorable, son développement a été suspendu. Par la suite, des dérivés de la phlorizine, comme la molécule japonaise T-1095, ont été développés puis abandonnés en raison de leur mauvais profil de tolérance. Enfin, des molécules sélectives des SGLT2 ont été mises au point : jouant un rôle primordial dans la résorption tubulaire du glucose, il n'était pas nécessaire de bloquer les SGLT1 pour obtenir l'effet glycosurique rénal escompté (80), (81).

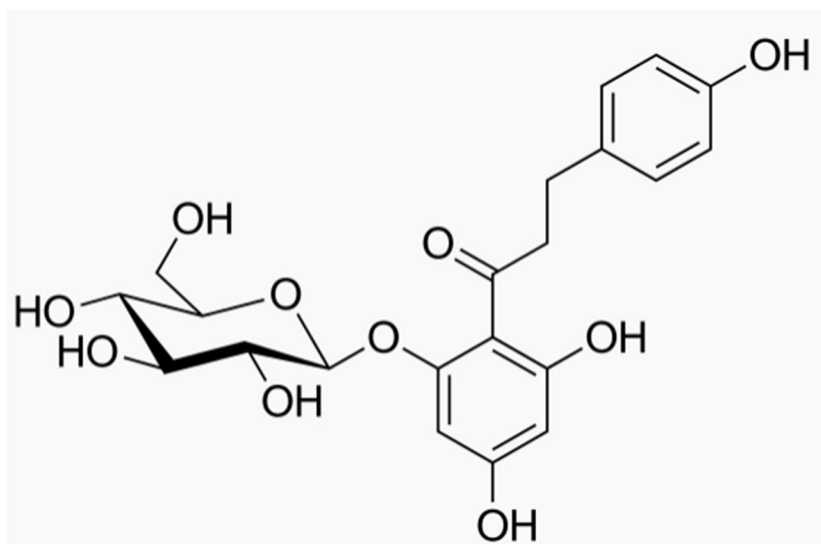


Figure 21 : Formule chimique de la phlorizine (78)

La phlorizine est un O-glycoside lié à un dihydroalcone polyphénolique. L'unité de glucose agit en compétition avec le D-Glucose pour se lier aux transporteurs SGLT (Figure 21).

1.2 Les inhibiteurs spécifiques de SGLT2

En 2020, la dapagliflozine (FORXIGA®) devient la première gliflozine commercialisée en France sous forme de comprimés de 10 mg. Une spécialité combinant la dapagliflozine et la metformine est également disponible sous le nom de XIDUO®. En 2021, l'empagliflozine a été mise sur le marché sous le nom de JARDIANCE® en comprimés de 10 mg ou 25 mg. Elle est aussi proposée sous le nom de SYNJARDY® en 5 mg ou 12,5 mg en association à la metformine 1000 mg. En janvier 2024, la famille des gliflozines s'est agrandie en France avec l'arrivée de la canagliflozine, commercialisée sous le nom d'INVOKANA®. Deux dosages sont disponibles : 100 mg et 300 mg. Ce sont actuellement les seules gliflozines qui bénéficient d'un avis favorable de la Haute Autorité de Santé pour un accès au remboursement dans le cadre du diabète de type 2. Ces trois molécules sont disponibles à l'officine et à l'hôpital sous forme de comprimés à prendre par voie orale. Les différents iSGLT2 ont une similarité structurale. Ils se distinguent cependant par leurs profils de sélectivité pour les récepteurs SGLT1 et SGLT2 (Tableau 3), (83), (84), (85), (86), (87), (88).

Tableau 3 : Degrés de sélectivité pour SGLT2 par rapport à SGLT1 :

	Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine
Degré de sélectivité	1200	2500	250

2 Pharmacocinétique

2.1 Absorption

L'absorption de la dapagliflozine, de l'empagliflozine et de la canagliflozine par voie orale est facile et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement atteintes dans les 1 à 2 heures (T_{max}) suivant la prise, à jeun, d'une de ces trois molécules. La biodisponibilité orale est comprise entre 65 % et 78 % (Tableau 4). L'administration avec un repas à forte teneur en graisse ne modifie pas l'absorption des gliflozines de manière significative. Par conséquent, ces molécules peuvent être administrées indifféremment pendant ou en dehors des repas. Toutefois, afin de réduire les pics glycémiques postprandiaux liés à un retard d'absorption du glucose, il est recommandé de prendre son comprimé avant le premier repas de la journée (Tableau 4), (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93).

Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques d'absorption des gliflozines

	Biodisponibilité orale (En %)	Cmax (En ng/mL)	Tmax (En h)	ASC (En ng.h/L)	Influence du repas sur la biodisponibilité
Dapagliflozine 10mg (Comprimés)	78	158	2	628	Non
Empagliflozine 10mg (Comprimés)		117*	1,5	843*	Non
Canagliflozine 100mg (Comprimés)	65	1178	1 à 2	10,521	Non

*conversion effectuée à partir de la masse molaire M=450,909 g/mol, Cmax = 259 nmol/L et ASC=1870 nmol.h/L) (94)

2.2 Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est élevée pour les trois molécules : elle oscille entre 86 et 99 %. Aucune modification significative n'a été observée dans diverses situations pathologiques (insuffisance rénale ou hépatique). Les volumes de distribution moyens sont également élevés, traduisant une bonne distribution tissulaire. En effet, ils varient entre 73,8 L pour l'empagliflozine et 119 L pour la canagliflozine (Tableau 5), (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92).

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques de distribution des gliflozines

	Liaison aux protéines plasmatiques (En %)	Volume de distribution (En L)
Dapagliflozine 10 mg (Comprimés)	91	118
Empagliflozine 10 mg (Comprimés)	86	73,8
Canagliflozine 100 mg (Comprimés)	99	119

2.3 Métabolisme

Les gliflozines sont largement métabolisées via une réaction d'O-glucuronidation en métabolites inactifs, qui ne contribuent pas à l'effet hypoglycémiant. Les enzymes nécessaires à cette réaction sont appelées uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases (UGT) et sont principalement présentes dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par les isoenzymes du cytochrome est considéré comme une voie de clairance mineure chez l'Homme (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92).

2.4 Élimination

Concernant les trois molécules étudiées, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) oscille entre 10,6 et 12,9 heures, justifiant l'administration quotidienne de gliflozine. De plus, elles possèdent un système d'élimination mixte. En effet, les gliflozines sont retrouvées dans les urines, majoritairement sous forme de métabolites inactifs ainsi que dans les fèces, majoritairement sous forme inchangée. Enfin, il s'agit d'une substance à faible clairance : l'organisme en épure en moyenne entre 166,7 à 207 mL/min après administration (Tableau 6), (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93).

Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques d'élimination des gliflozines

	T $\frac{1}{2}$ (En h)	Clairance (En mL/min)	Élimination urinaire (En %)	Élimination fécale (En %)	Autres (En %)	Forme inchangée (En %)	
						Dans les urines	Dans les selles
Dapagliflozine 10 mg (Comprimés)	12,9	207 (Après administration IV)	75 %	21 %	4 %	<2 %	15 %
Empagliflozine 10 mg (Comprimés)	12,4	166,7 (Après administration orale)	54 %	41 %	4 %	<50 %	>50 %
Canagliflozine 100 mg (Comprimés)	10,6	192 (Après administration IV)	33 %	51,7 %	15,3	<1 %	41,5 %

3 Mécanisme d'action-Pharmacodynamique

3.1 Physiologie rénale du glucose et action des transporteurs SGLT2

Le rein joue un rôle crucial dans le métabolisme du glucose grâce à plusieurs mécanismes. Premièrement, il participe à la gluconéogenèse à hauteur de 10 à 20 %, le reste étant assuré par le foie. Elle se produit au niveau cortical du rein et répond principalement aux besoins énergétiques du transport actif tubulaire médullaire. Deuxièmement, le rein possède une activité continue de filtration et de réabsorption du glucose. En situation physiologique, le glucose est librement filtré par le glomérule rénal et presque entièrement réabsorbé par le tubule proximal (80), (95).

Le transport du glucose à travers les cellules est contrôlé par deux types de transporteurs (Figure 20) :

- **Les transporteurs SGLT (Sodium-dépendant GLucose Transporters) :** ils transportent conjointement le sodium et le glucose en utilisant le gradient transmembranaire créé par la pompe Na-K ATPase. On retrouve deux sous-types de transporteurs (95) :
 - **SGLT1 :** présents principalement dans la partie apicale des entérocytes, ils facilitent l'absorption du glucose et du galactose. Ils sont également retrouvés au niveau du segment S3 du tubule contourné proximal et transportent deux molécules de sodium pour une molécule de glucose.
 - **SGLT2 :** présents principalement au niveau des segments S1 et S2 des cellules tubulaires rénales proximales. Ils transportent une molécule de sodium pour une molécule de glucose.

Dans le rein, environ 90 % du glucose est réabsorbé via SGLT2 dans les segments S1 et S2 du tubule contourné proximal. Les 10 % restants sont réabsorbés par SGLT1 dans la partie S3.

- **Les transporteurs GLUT (facilitated GLucose Transporters) :** ils permettent au glucose de diffuser selon son gradient de concentration (95) :
 - **GLUT1** est principalement localisé au niveau basolatéral des cellules du tubule proximal (segment S3)
 - **GLUT2** se situe également au niveau de la membrane basolatérale du tubule contourné proximal (S1 et S2). On le retrouve aussi sur partie basale des entérocytes.

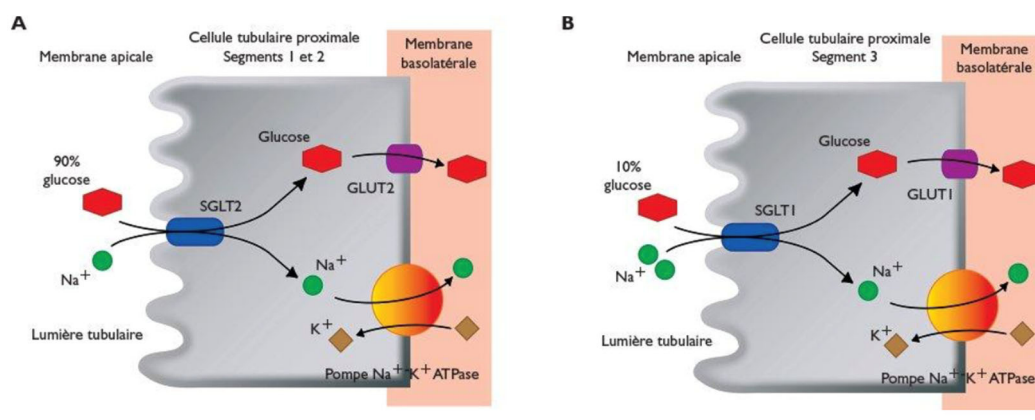


Figure 22 : Schémas des segments S1, S2 et S3 d'une cellule tubulaire proximale (95)

3.2 Action des transporteurs SGLT2 chez le diabétique

Chez le sujet non diabétique, le rein réabsorbe entièrement le glucose filtré lorsque la glycémie est inférieure à 1,80 g/L. Lorsque la glycémie dépasse ce seuil, la capacité maximale de réabsorption du glucose est atteinte, entraînant alors l'excrétion du glucose excédentaire dans les urines proportionnellement à l'augmentation de la glycémie. Chez le patient diabétique de type 2, le seuil rénal est plus élevé : environ 2,20 g/L. Cette augmentation est principalement due à une surexpression du gène SGLT2 en réponse à la glycosurie, aggravant l'hyperglycémie et l'hypertension. (95), (96).

3.3 Action pharmacologique des gliflozines

3.3.1 Effet hypoglycémiant sans risque d'hypoglycémie

Chez le diabétique, les gliflozines inhibent la réabsorption physiologique du glucose en abaissant le seuil rénal du glucose à environ 0,8 g/L. Cette réduction entraîne une excrétion accrue de glucose dans les urines appelée glycosurie et permet de diminuer la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline ou de son action périphérique. Ainsi, les gliflozines sont efficaces quel que soit l'état des cellules bêta-pancréatiques ou le niveau de résistance à l'insuline. La réduction de l'hyperglycémie contribue à réduire la glucotoxicité par l'élimination urinaire du glucose et permet, dans un second temps, d'améliorer de manière indirecte la fonction insulino-sécrétoire et de diminuer l'insulino-résistance périphérique. En outre, comme les gliflozines n'interfèrent ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de la sécrétion d'insuline, elles n'entraînent pas de risque d'hypoglycémie. En résumé, les inhibiteurs de SGLT2 favorisent l'élimination d'environ 70 grammes de glucose par jour dans les urines, réduisant ainsi efficacement la glycémie plasmatique (Figure 23), (83), (95), (97).

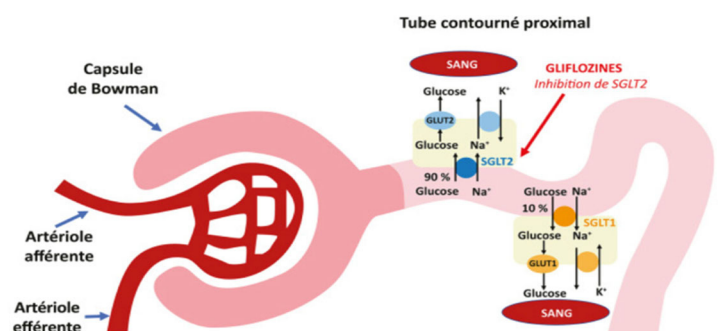


Figure 23 : Action pharmacologique des gliflozines (98)

3.3.2 Effet diurétique : diminution de la pression artérielle

La glycosurie induite par les gliflozines entraîne une augmentation de la diurèse osmotique et de la natriurèse, provoquant une réduction de la volémie ainsi qu'une augmentation modérée de l'hématocrite. La diminution du volume sanguin circulant et du volume interstitiel est particulièrement bénéfique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, bien que cet effet soit transitoire et observé seulement en début de traitement. La diurèse osmotique contribue également à la réduction de la pression artérielle avec une baisse moyenne de la PA systolique de 4,0 mmHg et de la PA diastolique de 1,6 mmHg, sans modification de la fréquence cardiaque. Cette réduction reste insuffisante pour abaisser significativement le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, qui nécessite une diminution d'au moins 10 mmHg. Cependant, la combinaison de la baisse de la surcharge volémique et de la pression artérielle contribue en partie au bénéfice cardiovasculaire. À noter que les inhibiteurs des co-transporteurs SGLT2 (iSGLT2) n'entraînent pas de troubles de la kaliémie ou de la natrémie (97), (94), (100), (101).

3.3.3 Modification du métabolisme énergétique et perte de poids

L'élimination de glucose induite par les iSGLT2 entraîne une perte calorique. Les gliflozines agissent de manière dose-dépendante, pouvant entraîner l'excrétion urinaire de 60 grammes à 100 grammes de glucose par jour. Les données cliniques révèlent une perte de poids d'environ 1,5 kg à 2 kg, maintenue sur une période de quatre ans. Toutefois, cette perte de poids n'est pas proportionnelle à la quantité de calories excrétées car des mécanismes compensatoires, tels qu'une augmentation des apports alimentaires, peuvent atténuer l'effet glycosurique. L'association d'iSGLT2 à des mesures hygiéno-diététiques voire à des molécules réductrices d'appétit comme les analogues du Glucagon-Like Leptide-1 pourrait favoriser une perte de poids plus marquée (97), (95), (102), (103).

3.3.4 Diminution de l'hémoglobine glyquée

Dans l'organisme, le glucose se fixe de manière irréversible sur l'hémoglobine, formant ainsi l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui s'accumule progressivement dans les globules rouges. Plus la glycémie est élevée, plus la quantité de glucose fixée sur l'hémoglobine est importante. L'HbA1c reflète l'équilibre glycémique des trois derniers mois, correspondant à la durée de vie moyenne des globules rouges estimée à 120 jours. Les études cliniques de phase 2 ou 3 ont démontré une réduction moyenne du taux d'HbA1c de 0,5 % à 0,9 % en moyenne, attribuée à la diminution du taux de glucose sanguin via son excrétion urinaire ce qui réduit la glycation de l'hémoglobine. Bien que cette réduction soit inférieure à celle obtenue avec la metformine (de 0,8 % à 2 %), elle est comparable à celle d'autres antidiabétiques, tels que les sulfamides hypoglycémiants (environ 1 %), les analogues du GLP-1 (0,5 % à 1 %), les inhibiteurs du DPP-4 (0,7 % à 0,9 %), les glinides (environ 1 %) ou les inhibiteurs de l' α -glucosidase (0,4 % à 0,6 %). L'efficacité hypoglycémiante des iSGLT2 est relativement constante et similaire, quelle que soit la gliflozine utilisée avec une réduction d'autant plus prononcée que le taux de départ est élevé (97), (104), (105), (106), (107).

3.3.5 Propriétés uricosuriques et hypolipémiantes

Les études cliniques montrent une diminution du taux d'acide urique circulant chez les personnes traitées par iSGLT2. Le mécanisme reste flou mais serait lié à l'augmentation de l'expression des transporteurs ABCG2 et GLUT 9, responsables de la régulation des taux sériques d'acide urique (108).

La méta-analyse de 60 essais randomisés de *Bechmann et al.* montre qu'une augmentation modeste mais significative du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol peut être observée. L'hypercholestérolémie serait liée à une modification du métabolisme lipidique et de l'activité de la lipoprotéine lipase et à une utilisation préférentielle des acides gras comme source d'énergie. L'augmentation n'est pas statistiquement significative et ne remet pas en cause le bénéfice cardiovasculaire (97), (109), (110).

3.3.6 Bénéfices cardiovasculaires

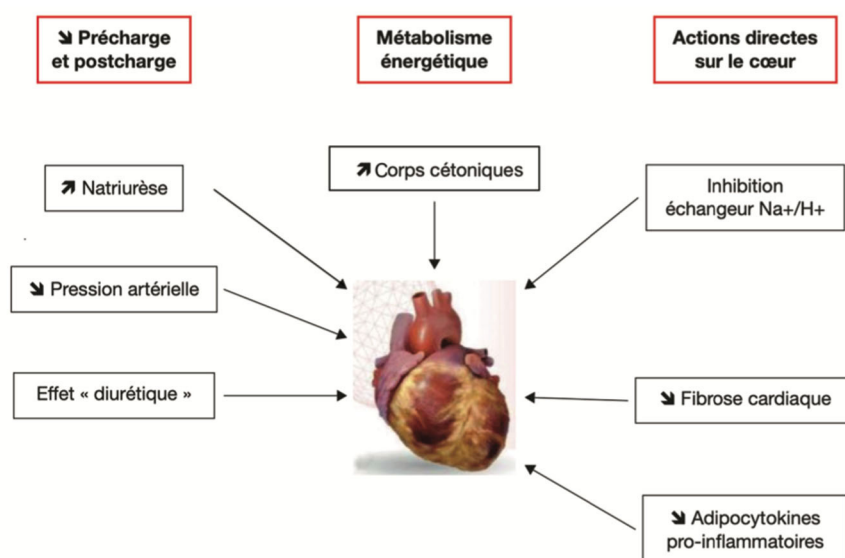


Figure 24 : Les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines

Les gliflozines, au-delà de leur action hypoglycémiante, présentent des effets cardioprotecteurs significatifs, souvent observés dès les premiers mois de traitement. Ces bénéfices cardiovasculaires seraient liés à un ensemble de mécanismes, certains bien établis, d'autres encore hypothétiques (Figure 24).

Premièrement, les iSGLT2 augmentent la production de fragments de dégradation de l'angiotensine II. Cette action provoque une vasodilatation qui, associée à la diminution de la surcharge hydrique, réduit la postcharge et améliore la fonction cardiaque (97), (21), (101).

Deuxièmement, les inhibiteurs de SGLT2 possèdent une action sur le métabolisme énergétique du myocarde. En effet, la réduction de l'insulinémie associée à la diminution du pool de glucose disponible est responsable de l'augmentation de la lipolyse et, par conséquent, de la cétogenèse. Les corps cétoniques produits ont un pouvoir bioénergétique supérieur au glucose et aux acides gras et pourraient être utilisés comme substrats énergétiques préférentiels par le myocarde permettant une diminution de 50 % de la captation myocardique du glucose et une augmentation de 75 % du débit sanguin myocardique. Cette hypothèse n'est cependant pas encore pleinement validée (100), (111), (112).

Troisièmement, les transporteurs SGLT2 pourraient avoir des effets directs sur le cœur. Tout d'abord, par un effet direct sur l'échangeur Na^+/H^+ . En cas d'insuffisance cardiaque, une accumulation de sodium (Na^+) et de calcium (Ca^{2+}) se produit dans le cytoplasme des cardiomyocytes, accompagnée d'une diminution de la quantité de calcium dans les mitochondries. Cette situation provoque une réduction de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) et, par conséquent, une contraction cardiaque moins efficace. Cette surcharge cytoplasmique de sodium et de calcium est due à une augmentation de l'expression de l'échangeur sodium/proton (Na^+/H^+) au niveau de la membrane plasmique, ainsi qu'à une diminution de l'expression du transporteur Mitochondrial Calcium Uniporter (MCU). Les iSGLT2 pourraient directement inhiber cet antiport Na^+/H^+ (ou NHE) et par conséquent, réduire la concentration de sodium et de calcium dans le cytoplasme des cardiomyocytes et augmenter la concentration de calcium mitochondrial. Cette dernière favoriserait la synthèse d'ATP et améliorerait l'activité contractile du myocarde (Figure 25), (100), (113).

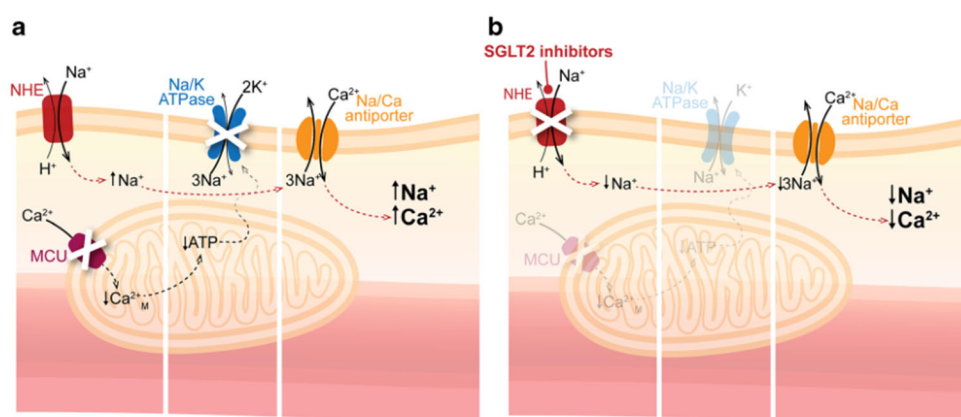


Figure 25 : Fonctionnement de l'antiport Na^+/H^+ avec et sans iSGLT2

De plus, face à l'altération de la fonction cardiaque, le système nerveux sympathique déclenche des mécanismes compensatoires visant à maintenir un débit cardiaque constant. Une vasoconstriction périphérique ainsi qu'une rétention hydrosodée sont observées et permettent de préserver la pression artérielle et d'augmenter la fréquence cardiaque. Toutefois, une activation excessive et prolongée entraîne, sur le long terme, une dégradation progressive de la structure et de la fonction cardiaque, notamment par le développement d'une hypertrophie ventriculaire. Les iSGLT2 permettent alors de limiter cette activation inappropriée du système nerveux sympathique, contribuant ainsi à protéger le cœur contre ses effets délétères (114), (115), (116).

Ensuite, les gliflozines seraient capables de moduler l'expression de molécules impliquées dans la fibrose cardiaque telles que les facteurs de croissance du collagène, les macrophages ou le collagène de type 1. La fibrose cardiaque est un facteur de risque de développement de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, l'effet anti-fibrotique des SGLT2 pourrait offrir un bénéfice cardiovasculaire (21), (117), (118).

Enfin, les iSGLT2 contribueraient à rétablir l'équilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires, ce qui entraînerait une réduction significative de la graisse épicaudique. D'autres mécanismes tels que la réduction de la charge pondérale et les propriétés uricosuriques, sont aussi considérés comme des facteurs protecteurs cardiovasculaires et pourraient contribuer au bénéfice cardiovasculaire global des gliflozines (21).

3.3.7 Bénéfices rénaux

3.3.7.1 Connexion cardio-rénale

Le cœur et le rein sont des organes interconnectés où le fonctionnement de l'un a un impact direct sur celui de l'autre. Ainsi, une dysfonction chronique ou aiguë de l'un peut induire une défaillance chronique ou aiguë de l'autre. Par conséquent, les bénéfices cardiovasculaires permettraient une amélioration du fonctionnement des reins. Aussi, la diminution de la pression artérielle, la réduction pondérale et de l'HbA1c, ou encore l'effet diurétique, permettent de soulager le rein et de limiter la progression de maladies rénales. Comme pour le cœur :

- Les gliflozines semblent réduire les marqueurs de l'inflammation, en particulier au niveau des cellules tubulaires proximales. Elles joueraient un rôle dans la diminution du stress oxydatif et contribueraient à limiter la fibrose des tissus rénaux, offrant ainsi une protection supplémentaire contre la progression des maladies rénales chroniques (115), (119).
- Des concentrations élevées d'acide urique dans le sang sont associées à une augmentation de l'inflammation et du stress oxydatif et entraînent un risque important d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance rénale chronique. Les gliflozines permettent une excrétion accrue d'acide urique et pourraient donc permettre de limiter la progression de l'insuffisance rénale chronique (120).

3.3.7.2 Hypothèse du feedback tubulo-glomérulaire :

Le feedback tubulo-glomérulaire est un mécanisme permettant aux reins de stabiliser le DFG malgré des variations de pression artérielle, en modifiant la contractilité de l'artériole afférente du glomérule. La macula densa, dotée d'osmorécepteurs sensibles à l'osmolarité du filtrat dans le tubule distal, joue un rôle central dans ce processus. Chez un sujet sain, une augmentation de la concentration de sodium détectée par la macula densa entraîne une contraction de l'artériole afférente, ce qui réduit le DFG. Cependant, chez un diabétique, les transporteurs SGLT2 étant surexprimés, la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné proximal est excessive. Par conséquent, la quantité de sodium atteignant la macula densa est anormalement basse. L'organisme interprète cette situation comme une diminution du volume circulant efficace. En réponse, l'artériole afférente se dilate, augmentant ainsi la pression intra-glomérulaire et le DFG, ce qui mène à l'hyperfiltration glomérulaire observée dans les néphropathies diabétiques. Les iSGLT2 aident à rétablir l'équilibre en augmentant la quantité de sodium détectée par la macula densa, provoquant ainsi une vasoconstriction de l'artériole afférente et conduisant à une réduction du DFG. Ce mécanisme permet de protéger le glomérule, contribuant ainsi à l'effet néphroprotecteur des SGLT2 (95), (114), (115), (121), (122), (123).

3.3.7.3 Amélioration du métabolisme rénal

- **Impact sur le métabolisme du fer et de l'érythropoïétine (EPO) :** l'anémie est une complication fréquente de la néphropathie diabétique. Elle résulte notamment d'une réponse insuffisante de l'EPO face à l'anémie, ainsi que d'une augmentation de la sécrétion hépatique d'hepcidine, régulatrice du fer plasmatique. Les inhibiteurs de SGLT2 contribuent à améliorer la fonction rénale en réduisant les concentrations circulantes d'hepcidine et de ferritine. Parallèlement, ils favorisent l'augmentation significative des taux d'érythropoïétine et d'inhibiteurs de l'hepcidine, limitant ainsi le risque d'anémie. De plus, ils améliorent la perfusion et l'apport en oxygène aux organes, ce qui optimise la fonction des tissus myocardiques (115), (124), (125).
- **Impact sur la production de corps cétoniques :** comme pour le cœur, la production de corps cétoniques, préférentiellement utilisés par le rein, permettrait une amélioration de la fonction rénale. En effet, le rein utiliserait préférentiellement comme substrat les lipides ce qui réduirait ainsi la lipotoxicité et le stress oxydatif (121) .

4 Indications

4.1 Diabète de type 2

4.1.1 Définition

Le diabète est une maladie chronique qui se manifeste lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'utilise pas efficacement l'insuline produite. Le diabète de type 2 (DT2), ou diabète non insulino-dépendant, peut être causé par deux mécanismes principaux : une insulino-pénie, où le pancréas sécrète une quantité insuffisante d'insuline et/ou une insulino-résistance, où l'insuline produite est inefficace pour réduire la glycémie. Cette résistance conduit à une surproduction d'insuline par le pancréas, qui finit par s'épuiser, exacerbant l'hyperglycémie. A long terme, le diabète engendre des complications graves. Le glucose ne pénètre pas dans les cellules et reste dans la circulation sanguine. Il est alors à l'origine d'une altération des vaisseaux sanguins appelée :

- **Macroangiopathies** : elles touchent les gros vaisseaux tels que les artères et les veines, et comprennent l'athérosclérose, susceptible d'entraîner des infarctus du myocarde, des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des artérites des membres inférieurs.
- **Microangiopathies** : elles affectent les petits vaisseaux sanguins comme les artérioles, les veinules et les capillaires, provoquant alors des rétinopathies, des néphropathies, des neuropathies périphériques et des troubles hépatiques.

Le diabète altère également les mécanismes de cicatrisation et peut favoriser la neurodégénérescence. En moyenne, il s'écoule 5 à 10 ans entre l'apparition des premières hyperglycémies et le diagnostic du DT2, souvent réalisé suite à la survenue des premières complications. Cette pathologie est liée à des facteurs génétiques et environnementaux, tels que le surpoids, l'obésité et le manque d'activité physique. Les maladies cardiovasculaires sont souvent exacerbées par le DT2 et représentent la principale cause de décès chez les diabétiques. D'ailleurs, ce type de diabète est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie. (126), (127), (128), (129).

4.1.2 Prévalence

En 2021, la prévalence globale du diabète en France était estimée à 5,4 % de la population générale en France, avec le diabète de type 2 représentant 90 % des cas. Toutefois, ce chiffre est largement sous-estimé car il ne prend pas en compte les personnes non diagnostiquées ou non traitées, en raison du caractère souvent silencieux de la maladie. Environ 20 % à 30 % des adultes diabétiques ne seraient pas diagnostiqués, bien que cette proportion diminue avec l'âge, atteignant 13 % chez les 55-74 ans. Cette prévalence a considérablement augmenté ces dernières années en France, notamment dans les départements d'Outre-mer et dans les zones socio-économiquement défavorisées. Cette augmentation est attribuable à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population et l'espérance de vie prolongée des personnes atteintes de diabète. De surcroît, une mauvaise hygiène de vie incluant une alimentation déséquilibrée à l'origine de surpoids et la sédentarité croissante contribue à la propagation du diabète de type 2. Au niveau mondial, la Fédération Internationale du Diabète estimait en 2019 que 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans étaient diabétiques, un chiffre qui pourrait atteindre 700 millions d'ici 2045. En 2020, un homme sur cinq et une femme sur sept âgés entre 70 et 85 ans étaient touchés par le diabète (126), (127), (128).

4.1.3 Prise en charge

Le traitement du diabète de type 2 vise à maintenir un taux de glucose sanguin dans des valeurs normales afin de prévenir les complications. La prise en charge débute par des mesures hygiéno-diététiques incluant la réduction et le contrôle du poids par une alimentation équilibrée, la pratique d'une activité physique régulière et l'arrêt du tabac si nécessaire. Ces mesures sont mises en place pendant les six mois suivant le diagnostic. Si ces interventions ne suffisent pas à atteindre les objectifs glycémiques, un traitement antidiabétique sera prescrit. Le but est de maintenir un taux d'HbA1c entre 6,5 % et 9 %, en tenant compte des comorbidités et de l'espérance de vie du patient. Si l'HbA1c dépasse 7 %, un traitement médicamenteux sera instauré pour aider à contrôler la glycémie et prévenir les complications associées au diabète. Le DT2 étant une maladie évolutive, il est crucial de réévaluer régulièrement la prise en charge, en ajustant les mesures hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique et le traitement médicamenteux, selon les besoins changeants du patient.

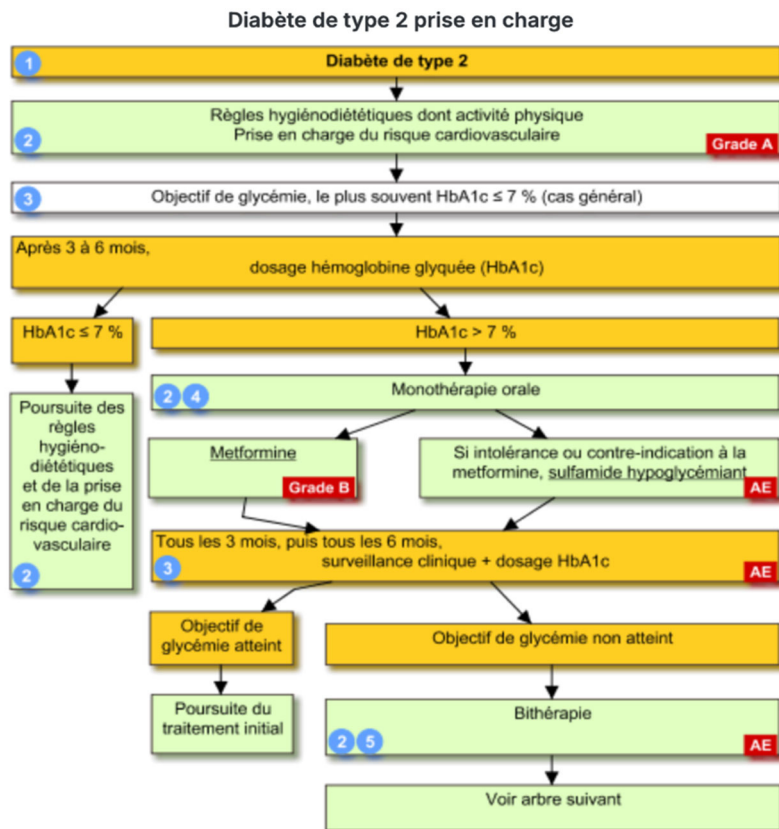


Figure 26 : Arbre décisionnel de prise en charge du diabète de type 2 partie 1

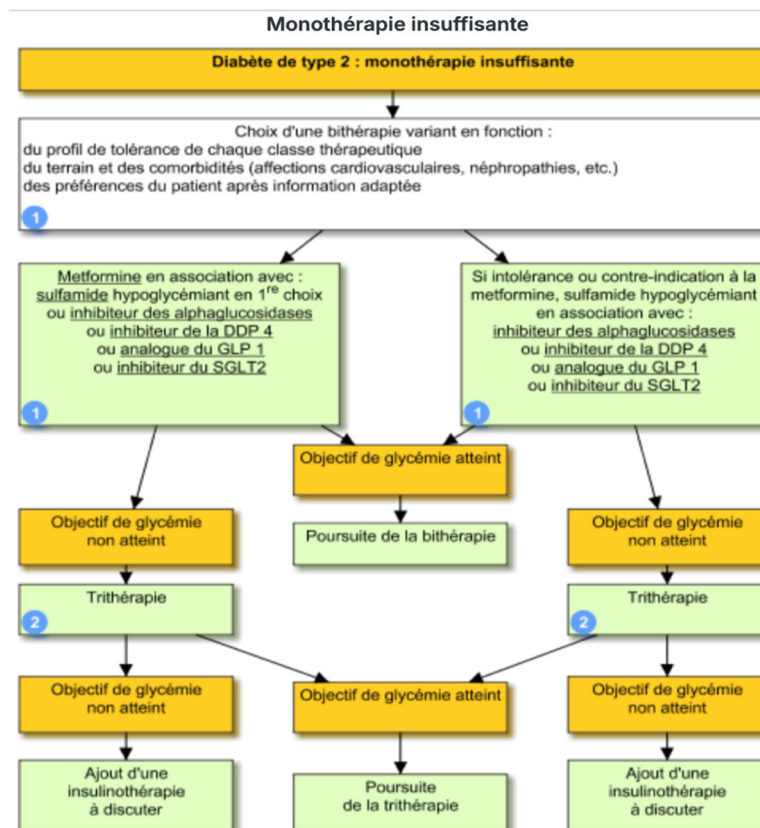


Figure 27 : Arbre décisionnel de prise en charge du diabète de type 2 partie 2

Le traitement de première intention consiste en une monothérapie par voie orale : la metformine. Cette molécule inhibe la production de glucose par le foie et réduit l'insulinorésistance en stimulant la synthèse de glycogène intracellulaire. En cas de contre-indication à la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, qui stimulent la sécrétion d'insuline, peuvent être utilisés. Si la monothérapie ne permet pas de contrôler suffisamment la glycémie, une bithérapie peut être instaurée. Le choix de la molécule à associer à la metformine dépend du profil du patient, de ses comorbidités, de sa tolérance au traitement et de ses préférences. Par exemple, on utilisera, en première intention, un sulfamide hypoglycémiant permettant de stimuler la sécrétion d'insuline. Cependant :

- **En cas d'antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou de patient à haut risque cardiovasculaire :** des gliflozines ou des analogues de GLP-1 (incrétinomimétiques) seront privilégiés.
- **En cas de risque cardiovasculaire modéré :** des gliflozines, des analogues de GLP-1, des inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase-4 (gliptines), des sulfamides hypoglycémiants, du répaglinide, des inhibiteurs de l'alphaglucosidase peuvent être envisagés.
- **En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou de maladie rénale chronique :** des inhibiteurs du SGLT2 sont recommandés pour leurs effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs.
- **En cas d'obésité ou de surpoids :** les analogues de GLP-1 constituent une option afin d'aider à réduire la surcharge pondérale en association avec les gliflozines.

Quelle que soit la stratégie médicamenteuse adoptée, une réévaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement doit être réalisée tous les trois à six mois. En cas d'échec de la bithérapie, une trithérapie peut être envisagée, en respectant les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui déconseille l'association de molécules ayant le même mécanisme d'action. L'insulinothérapie devient le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent plus d'atteindre l'objectif glycémique. En parallèle, la prévention des complications cardiovasculaires, telles que l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle, peut nécessiter la mise en place de traitements spécifiques pour réduire les risques associés au diabète de type 2 (Figures 26 et 27), (130), (131), (132), (133), (134).

4.1.4 Place des gliflozines dans la stratégie thérapeutique

Quatre gliflozines ont été évaluées par la Commission de Transparence : la dapagliflozine, l'empagliflozine, la canagliflozine et l'ertugliflozine. Trois d'entre elles ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et un accès au remboursement dans la prise en charge du diabète de type 2. Elles sont actuellement utilisées en cas d'échec de la monothérapie par metformine ou par sulfamide hypoglycémiant afin de renforcer et compléter leur effet. Elles peuvent également être prescrites en troisième ligne de traitement dans le cadre d'une trithérapie, en association à la metformine et aux sulfamides ou à la metformine et à l'insuline. Le choix entre les différentes familles de molécules se fera en fonction des risques cardiovasculaires et rénaux. La dose recommandée est de 10 mg de dapagliflozine ou d'empagliflozine par jour et de 100 mg de canagliflozine par jour (89), (135), (136).

4.2 Insuffisance cardiaque chronique :

4.2.1 Définition

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) se caractérise par l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour oxygéner et apporter des nutriments à l'ensemble des organes. Cette inefficacité résulte d'une diminution de la performance des ventricules du cœur qui s'épuisent peu à peu. Les symptômes se traduisent par une asthénie, une dyspnée, de la toux, une tachycardie, des râles crépitants ainsi qu'un œdème des membres inférieurs. Leur manifestation varie selon le ventricule affecté et la sévérité de sa perte d'efficacité. L'ICC se développe progressivement et constitue une complication grave de certaines maladies cardiaques ou vasculaires, telles que l'hypertension artérielle, les cardiopathies ischémiques et valvulaires, les cardiomyopathies, la fibrillation auriculaire ou encore la bronchopneumopathie obstructive. La maladie évolue en dents de scie avec des phases aiguës de décompensation, qui représentent une cause fréquente d'hospitalisation. Il s'agit d'une pathologie de mauvais pronostic (137).

4.2.2 Prévalence

Selon la Société européenne de cardiologie, sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % dans les pays développés, avec une nette augmentation à partir de 75 ans. Les personnes âgées sont les plus touchées par l'insuffisance cardiaque car elles sont plus susceptibles de présenter des facteurs prédisposants tels que des maladies des artères coronaires, des troubles des valvules cardiaques ou une diminution de l'efficacité du fonctionnement du cœur (137).

4.2.3 Types d'Insuffisance Cardiaque

L'insuffisance cardiaque peut toucher le ventricule droit, le ventricule gauche ou les deux. Elle est souvent classée selon la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG), un indicateur de la fonction systolique. Elle correspond à la proportion de sang éjectée du cœur à chaque battement et permet de mesurer l'efficacité du pompage du cœur. Elle est utilisée dans le but de guider la prise en charge thérapeutique. Ainsi, on retrouvera :

- **L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée** : dans ce cas, la FEVG est supérieure à 50 %. Le cœur devient rigide et ne se dilate pas normalement après sa contraction, ce qui réduit sa capacité à se remplir de sang. Pour maintenir un débit cardiaque constant, le cœur va devoir augmenter sa pression en diastole : on parle alors d'insuffisance cardiaque diastolique.
- **L'insuffisance cardiaque à FEVG altérée** : dans ce cas, la FEVG est inférieure à 40 %. Le cœur se contracte moins vigoureusement, éjectant une quantité de sang réduite par rapport à celle qu'il reçoit. Le sang reste alors dans le cœur, provoquant une dilatation du ventricule gauche qui s'accumule ensuite dans les poumons et les veines : on parlera alors d'insuffisance cardiaque systolique.
- **L'insuffisance cardiaque FEVG intermédiaire** : la FEVG est comprise entre 40 % et 50 % (138), (139).

Les différents types d'insuffisance cardiaque sont établis par la New York Heart Association (NYHA), qui définit quatre stades de la maladie basés sur la sévérité des symptômes et du niveau d'activité physique toléré (138) :

- **Classe I (asymptomatique)** : absence de symptômes, aucune limitation de l'activité physique ordinaire.
- **Classe II** : limitation modeste de l'activité physique : pas de symptômes au repos mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations et une dyspnée.
- **Classe III** : réduction marquée de l'activité physique. Pas de symptômes au repos, mais une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des signes objectifs de dysfonction cardiaque.
- **Stade IV** : limitation sévère. Les symptômes sont présents même au repos.

4.2.4 Prise en charge

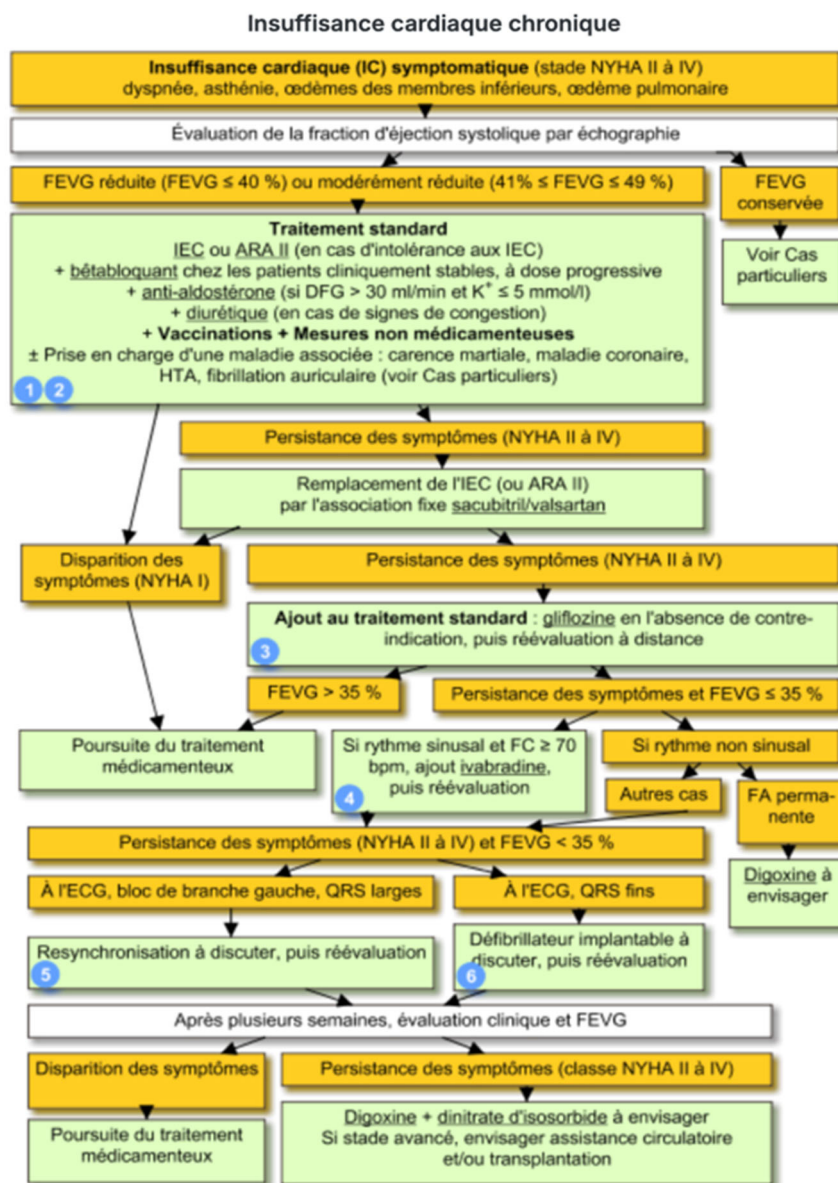


Figure 28 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique

La mise en place d'un traitement vise plusieurs objectifs. Tout d'abord, améliorer la qualité de vie du patient en soulageant ses symptômes pour lui permettre de réaliser des activités quotidiennes mais aussi prévenir les épisodes de décompensation, réduire le nombre et la durée des hospitalisations, ralentir la progression de la maladie et diminuer la mortalité. Le traitement repose sur une association de mesures non pharmacologiques, avec une mise en place de règles hygiéno-diététiques, et un traitement pharmacologique.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec une FEVG réduite ou intermédiaire, le traitement standard comprend un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance, afin d'agir sur le système rénine-angiotensine aldostérone. Un bêtabloquant sera ajouté à dose progressive chez les patients cliniquement stables pour moduler l'action du système nerveux sympathique et de diminuer la fréquence cardiaque. Un anti-aldostérone est également prescrit si la fonction rénale le permet. En cas de surcharge hydrique, des diurétiques peuvent être utilisés. En cas de persistance des symptômes, l'IEC sera remplacé par l'association sacubitril, inhibiteur de la néprilysine, et valsartan. Pour l'IC à FEVG préservée, aucun traitement n'a encore prouvé une réduction significative de la morbi-mortalité. Cependant, la prise en charge médicamenteuse permet de soulager les symptômes. Des inhibiteurs calciques bradycardisants, des diurétiques, des IEC ou des bêtabloquants peuvent être prescrits (Figure 28), (133), (140).

4.2.5 Place de gliflozines dans la cardioprotection

En cas d'IC à FEVG modérément réduite, l'empagliflozine et la dapagliflozine sont les traitements de choix à privilégier selon la Commission de Transparence de la HAS, en complément d'un diurétique de l'anse en cas de signes de congestion (141). Ces deux molécules permettent de réduire la fréquence des décompensations et d'améliorer la qualité de vie. Pour l'IC à FEVG réduite, l'empagliflozine est recommandée en première intention, avec un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) mineure. La dapagliflozine, quant à elle, présente un SMR important en association avec un traitement standard chez les patients dont les symptômes persistent malgré la prise en charge optimisée, bien que son ASMR soit également mineure. Dans les deux cas, la HAS émet un avis défavorable pour l'utilisation de ces traitements chez les autres patients atteints d'IC (142), (143), (141).

4.3 Maladie rénale chronique

4.3.1 Place des gliflozines dans la néphroprotection

Nous avons déjà détaillé précédemment le fonctionnement du rein. Nous allons donc voir quelle place possèdent aujourd'hui les gliflozines dans la stratégie thérapeutique.

La dapagliflozine possède un avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique (diabétiques ou non) en ajout du traitement standard :

- Avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albuminurie/créatininurie (RAC) compris entre 200 et 5000 mg/g
- Traités par IEC ou ARA II à la dose maximale tolérée depuis au moins 4 semaines (144)

L'empagliflozine possède un avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique (diabétiques ou non) en ajout du traitement standard :

- Avec un DFG compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un RAC > 200 mg/g
- Traités par IEC ou ARA II à la dose maximale tolérée (145)

La canagliflozine possède un avis favorable au remboursement dans le traitement des adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlé par le traitement standard, avec une MRC de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un IEC ou un ARA II, en complément de l'exercice physique, et en association :

- En bithérapie uniquement avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant
- En trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline (146)

5 Effets indésirables, tolérance et contre-indication

5.1 Tolérance : effets indésirables

5.1.1 Spécifiques du patient diabétique

5.1.1.1 Hypoglycémie

Les inhibiteurs de SGLT2, grâce à leur mécanisme d'action indépendant de l'insuline, n'affectent pas la production endogène de glucose et ne provoquent pas d'hypoglycémie. En revanche, l'insuline et les insulinosécréteurs tels que les sulfamides hypoglycémiant, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose réduite de ces molécules peut être préconisée pour minimiser le risque d'hypoglycémie lorsqu'elles sont utilisées en association avec des gliflozines chez les patients diabétiques (135), (147).

5.1.1.2 Acidocétose euglycémique diabétique

L'acidocétose diabétique est un effet indésirable spécifique des patients diabétiques, caractérisé par une acidose métabolique due à une production excessive de corps cétoniques, principalement le bêta-hydroxybutyrate. Ces cétones sont des anions qui s'accumulent dans le sang en réponse à un déficit en insuline, lorsque le métabolisme des acides gras est activé pour compenser le défaut d'utilisation du glucose. Cette accumulation augmente la charge acide dans le sang, et les ions bicarbonates sont rapidement consommés pour tamponner ces acides. La diminution du bicarbonate disponible entraîne une baisse de la capacité tampon de l'organisme, provoquant une élévation du trou anionique, c'est-à-dire une augmentation des anions non mesurés dans le plasma (ici, les corps cétoniques). L'acidose métabolique est généralement associée à une hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L. Dans certains cas, les taux de glucose sérique restent normaux : on parle alors d'acidocétose diabétique euglycémique. Elle résulte d'un déficit en glucose, entraînant une diminution de l'insuline circulante et un excès d'hormones telles que le glucagon, l'adrénaline ou le cortisol. L'augmentation du rapport glucagon/insuline stimule la lipolyse, libérant ainsi des acides gras libres qui conduisent à la cétogenèse puis l'acidocétose. Le trou anionique déclenche alors une compensation respiratoire, provoquant des symptômes tels que qu'une dyspnée, une anorexie, des nausées et des vomissements. La déplétion volémique qui en découle est susceptible d'aggraver ces symptômes.

Les patients à risque doivent être vigilants, en particulier en cas de déshydratation, de besoins accrus en insuline ou encore lors d'une intervention chirurgicale (142), (148), (149), (150), (136).

5.1.1.3 Amputation

D'après les études CANVAS et CANVAS-R, le risque d'amputation des membres inférieurs chez les patients traités par canagliflozine serait presque deux fois plus élevé. Bien que le mécanisme reste encore flou, il pourrait être lié à la déplétion volémique, ainsi qu'à des facteurs de risque généraux tels qu'un diabète mal contrôlé, une neuropathie périphérique ou une maladie cardiovasculaire. Les données concernant les autres gliflozines restent limitées, ce qui ne permet pas d'exclure un possible effet de classe. Les patients sous gliflozines doivent donc porter une attention particulière aux soins préventifs des pieds afin d'éviter toute blessure (136), (146), (151), (152).

5.1.2 Communs aux patients sous gliflozines

5.1.2.1 Réactions allergiques

Les signes d'hypersensibilité aux gliflozines sont rares mais possibles. Ils peuvent inclure un gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, ce qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer, voire un angioœdème (135).

5.1.2.2 Déplétion volémique : diminution de la pression artérielle

En raison de son mécanisme d'action, les inhibiteurs de SGLT2 induisent une diurèse osmotique, pouvant entraîner une hypovolémie. Par conséquent, les personnes sous gliflozine doivent être vigilantes quant au risque de déshydratation lié à la déplétion volémique. Les symptômes de déshydratation peuvent inclure une sensation de soif parfois intense, une sécheresse buccale, des vertiges, des douleurs dorsales et de la constipation. De plus, des troubles de la miction peuvent être observés, comme une polyurie, une pollakiurie ou encore une nycturie. Au niveau sanguin, la déshydratation peut se caractériser par une augmentation de l'hématocrite. Cette déplétion volémique entraîne une diminution de la pression artérielle, ce qui augmente le risque d'hypotension orthostatique, pouvant également provoquer des sensations de vertige, d'étourdissement et augmenter le risque de chutes et donc de fractures.

Ces dernières pourraient également être liées à une modification du métabolisme du phosphate et du calcium, même si les études récentes se veulent rassurantes sur le lien entre les gliflozines et l'augmentation du risque de fractures. Ces effets indésirables sont majoritairement observés chez les personnes âgées sous traitements susceptibles d'entraîner une déshydratation (142), (153), (154), (114), (135), (142), (127).

5.1.2.3 Infections uro-génitales

Les infections des voies génitales, telles que les vulvovaginites ou les balanites, figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents, touchant jusqu'à 9 % des patients. Le risque de mycose génitale est 4 à 6 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, et ce risque est encore accru en présence de diabète. Le pathogène le plus fréquemment retrouvé est *Candida albicans*, qui colonise 20 % à 50 % des muqueuses urogénitales des patients diabétiques. De même, les infections urinaires sont 1,5 à 2 fois plus fréquentes chez les patients diabétiques. Un traitement par inhibiteur de SGLT2 augmente encore ce risque. En effet, l'augmentation de la quantité de glucose dans les urines due au mécanisme d'action des gliflozines, favorise la prolifération de champignons et de bactéries dans les voies urinaires et génitales, entraînant des symptômes tels que le prurit, parfois intense (80), (153), (154), (95), (136), (155).

5.1.2.4 Fasciite nécrosante du périnée : gangrène de Fournier

Aussi appelée gangrène de Fournier, la fasciite nécrosante du périnée peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. Les symptômes peuvent inclure une rougeur ou un gonflement des organes génitaux, de la fièvre ou une sensation de malaise. Le délai moyen d'apparition de la gangrène de Fournier après l'instauration du traitement serait d'environ 9,2 mois. Cet effet indésirable grave est plus souvent décrit chez les hommes. Les facteurs favorisant sa survenue sont le diabète, l'éthylisme chronique, l'immunodépression, l'obésité, les maladies hépatiques et rénales ainsi que les traitements corticoïdes ou de chimiothérapie (135), (136), (150).

5.1.2.5 Diminution de la clairance rénale de la créatinine et augmentation de la créatininémie

Les inhibiteurs de SGLT2 entraînent une modulation du feedback tubulo-glomérulaire à l'origine d'une variation de la constriction de l'artériole afférente, conduisant à une diminution du DFG et une augmentation de la créatininémie et de l'uricémie, surtout à l'instauration du traitement. Ces modulations rénales peuvent, de manière très rare, provoquer une inflammation du rein appelée néphrite tubulo-interstitielle (135).

5.1.2.6 Dyslipidémie

Les dyslipidémies, souvent présentes chez le patient diabétique, peuvent être aggravées par les gliflozines en raison de la réorientation de l'utilisation du glucose et une augmentation de la lipolyse. Un suivi biologique est donc recommandé chez les patients sous gliflozines (135).

5.2 Contre-indications et précautions d'emploi

5.2.1 Hypersensibilité

Un traitement par inhibiteur de SGLT2 est formellement contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients composant la spécialité.

5.2.2 Diabète de type 1

Les gliflozines ne doivent pas être utilisées en cas de diabète de type 1 du fait de l'augmentation du risque d'acidocétose diabétique (89), (156).

5.2.3 Femme enceinte

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de ces trois molécules sur la femme enceinte. Par conséquent, le traitement par gliflozine est contre-indiqué dès le début de la grossesse (136).

5.2.4 Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Cependant, le risque accru d'hypovolémie chez les patients de plus de 75 ans doit être pris en compte. De plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine après 75 ans n'est pas recommandé.

5.2.5 Sujet à risque

Les sujets à risque de survenue d'effets indésirables tels que les personnes immunodéprimées, de faible poids, à risque de déshydratation ou de chute doivent utiliser les gliflozines avec précaution (136).

5.2.6 Insuffisance rénale

L'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale. Une augmentation de la survenue des effets indésirables a été constatée chez les patients avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m². L'efficacité est réduite chez les patients ayant un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m². Il n'est également pas recommandé d'initier ce traitement chez les patients ayant un DFG inférieur à 25 mL/min/1,73 m² et 20 mL/min/1,73 m² pour l'empagliflozine. Enfin, la dose de canagliflozine devra être limitée à 100 mg par jour chez les patients avec un DFG inférieur à 60 mL/min. L'efficacité est moindre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et probablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

5.3 Interactions médicamenteuses

5.3.1 Pharmacodynamiques

L'utilisation de diurétiques de l'anse et de diurétiques thiazidiques en association avec une gliflozine augmente le risque de déshydratation et d'hypotension orthostatique. Une vigilance s'impose quant à une utilisation concomitante de ces molécules (89).

L'utilisation d'une gliflozine seule n'augmente pas le risque d'hypoglycémie. En revanche, une surveillance devra être effectuée en cas d'association avec une insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, provoquant un risque majoré d'hypoglycémie (89), (114).

5.3.2 Pharmacocinétique

Il n'existe pas d'interactions pharmacocinétiques majeures. En effet, les gliflozines ne provoquent pas de modification notable de l'activité des cytochromes et, par conséquent, pas de modification des molécules coadministrées et métabolisées par ces enzymes (135), (146), (136).

Toutefois, les gliflozines sont métabolisées par les UGT. Par conséquent, les inducteurs de l'UGT tels que la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital sont susceptibles d'augmenter le métabolisme des gliflozines et de diminuer leur efficacité. De même, les inhibiteurs de l'UGT comme le valproate de sodium ou les polluants environnementaux sont capables de diminuer la métabolisation et d'augmenter la toxicité de ces molécules (157).

Partie 3 : Quelles preuves cliniques de l'effet néphroprotecteur des gliflozines ?

Introduction

Les gliflozines ont initialement été étudiées pour évaluer leur efficacité et leur sécurité en tant qu'antidiabétiques oraux. En 2008, à la suite de la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients sous rosiglitazone, la Food and Drug Administration (FDA) a imposé la mise en place d'études de sécurité cardiovasculaire pour toute nouvelle classe d'antidiabétique dans le traitement du diabète de type 2 (158). Pour les gliflozines, ces études ont révélé un effet cardioprotecteur inattendu, conduisant à la découverte d'autres bénéfices potentiels, notamment un effet néphroprotecteur. Dans cette partie, nous examinerons les différentes études ayant mis en lumière cet effet, en commençant par explorer les essais menés sur la sécurité cardiovasculaire. Nous analyserons ensuite les essais spécifiques qui en ont découlé en évaluant les études et méta-analyses dédiées à l'IRC. Nous considérerons l'avis des sociétés savantes avant de conclure et répondre à notre problématique : les gliflozines possèdent-elles un effet néphroprotecteur chez le patient insuffisant rénal chronique (159).

1 Première vague d'essai : synthèse des grands résultats

1.1 Études du contrôle glycémique

Les premières études sur les gliflozines, telles que celles menées par Bailey et Ferrannini pour la dapagliflozine, ainsi que l'étude EMPA-REG MDI pour l'empagliflozine, ont principalement évalué leur impact sur la réduction de l'HbA1c. Ces recherches ont démontré que les gliflozines contribuaient efficacement à la régulation de la glycémie, entraînaient la diminution de l'HbA1c de 0,5 % à 1 % et qu'elles possédaient un impact sur la réduction du poids corporel ainsi que sur la diminution des pressions artérielles systolique et diastolique.

Ces bénéfices sont particulièrement mis en avant lorsqu'elles sont combinées à d'autres molécules antidiabétiques comme la metformine (114), (160), (161), (162), (163), (164).

2 Études de la sécurité cardiovasculaire des gliflozines

2.1 Introduction

Dès 2015, une vague d'essais a été réalisée afin de prouver la sécurité cardiovasculaire des gliflozines chez les patients diabétiques de type 2. Les trois gliflozines mentionnées jusqu'à présent ont pris part aux CardioVascular Outcomes Trials (CVOT) (Tableau 7), (165), (166), (167) :

- Via l'étude EMPAREG-OUTCOME pour l'empagliflozine
- Via le programme CANVAS pour la canagliflozine
- Via l'étude DECLARE-TIMI 58 pour la dapagliflozine

Tableau 7 : Présentation des études EMPA-REG Outcome, CANVAS et DECLARE-TIMI 58

	EMPA-REG Outcome	CANVAS	DECLARE-TIMI 58
Sujet de l'étude	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine
	- Analyse de la sécurité cardiovasculaire chez les patients DT2 à risque CV en complément de leur traitement standard - Analyse de l'efficacité cardiovasculaire chez les patients DT2 à risque CV en complément de leur traitement standard - Surveillance de la survenue d'événements indésirables		
Phase d'étude	Étude clinique de phase 3		
Type d'essai	Randomisé	Double aveugle	
	Multicentrique	Prospectif	
	Contrôlé versus placebo		
Échantillon	N=7020	N=10142	N=17160
Critère de jugement principal	Critère composite 3P-MACE (3 points Major Adverse Cardiac Events) - Décès cardiovasculaire - AVC non fatal - Infarctus du myocarde non fatal		
			Critère Composite : - Mortalité CV - Hospitalisation pour IC

Critères d'inclusion	18 ans ou plus DT2 avec : -7,0 %<HbA1c<9,0 % Sans autres traitements -7 %<HbA1c<10 % Avec agent hypoglycémiant>12 semaines IMC≤45 (kg/m ²) Maladie CV établie DGF≥30 mL/min/1,73 m ²	DT2 avec -7,0 %<HbA1c<10,5 % Âge≥30 avec -Antécédents de MCV athérosclérotiques symptomatiques Ou Âge≥50 avec minimum 2 FDR CV : -Diabète>10 ans -PAS>140 mmHg malgré un traitement -HDL cholestérol<1 mmol/L, -Fumeur -Microalbuminurie ou de macroalbuminurie DGF≥30 mL/min/1,73 m ²		40 ans ou plus DT2 avec : -6,5 %<HbA1c<12,0 % Clcr>60 mL/min Facteur de risque CV ou MCV établie
	1 groupe empagliflozine 10 mg 1 groupe empagliflozine 25 mg 1 groupe placebo	1 groupe canagliflozine 100 mg 1 groupe canagliflozine 300 mg	1 groupe canagliflozine 100 mg avec une augmentation à 300 mg après 13 semaines 1 groupe placebo	1 groupe dapagliflozine 10mg 1 groupe placebo

2.2 Étude EMPA-REG OUTCOME (2015) :

Première étude de la sécurité CV des gliflozines

L'étude EMPA-REG OUTCOME (165), publiée le 26 novembre 2015 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) par Bernard Zinman et son équipe, est la première à évaluer la sécurité cardiovasculaire des gliflozines. Cet essai de non-infériorité a été conçu non seulement pour vérifier que l'empagliflozine ne présentait pas de risques cardiovasculaires chez les patients atteints de DT2, mais également pour explorer l'impact de la réduction de la glycémie sur la survenue d'événements cardiovasculaires.

Comme présenté ci-dessus, le critère de jugement principal était le critère composite 3P-MACE. Le critère de jugement secondaire, également composite, associait le critère de jugement principal à une hospitalisation pour angor instable. Des critères supplémentaires tels que la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes confondues, l'équilibre glycémique et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été analysés. L'évaluation de la sécurité portait sur la survenue d'événements indésirables pendant le traitement ou dans les sept jours suivant la dernière dose.

L'étude était structurée en quatre étapes hiérarchisées : la première consistait à évaluer la non-infériorité du critère de jugement principal, suivie par celle du critère de jugement secondaire. L'hypothèse était vérifiée si le Hazard Ratio (HR) était inférieur à 1,4. Enfin, grâce à la hiérarchisation statistique, des analyses de supériorité ont été réalisées pour le critère de jugement principal, puis pour le critère secondaire.

Les résultats ont été analysés en intention de traiter afin d'éviter les biais d'attrition et sont représentés dans la figure 29 ci-dessous. Le graphique A indique une différence statistiquement significative d'apparition du critère de jugement principal en faveur de l'empagliflozine par rapport au placebo, tant pour le test de non-infériorité ($p < 0,01$; HR=0,86) que pour le test de supériorité ($p = 0,04$; HR=0,89). Concernant l'évaluation du critère de jugement secondaire, l'étude de non-infériorité indique une différence significative de son apparition ($p < 0,01$), mais nous ne pouvons pas conclure à une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo ($p = 0,08$). Toutefois, l'évaluation des autres critères a montré une diminution significative du risque de décès lié à une cause cardiovasculaire ($p < 0,01$; HR=0,62) ou du risque de décès de toutes causes, incluant la cause CV ($p < 0,01$; HR=0,68), ainsi que du risque d'hospitalisation pour IC ($p = 0,02$; HR=0,62) (Graphiques B, C, D). Ainsi, le risque de survenue d'événements CV majeurs était réduit de 14 % dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo, celui de mortalité cardiovasculaire de 38 %, celui de mortalité de toutes causes de 32 % et celui d'hospitalisation pour IC de 35 % à 4 ans (Figure 29).

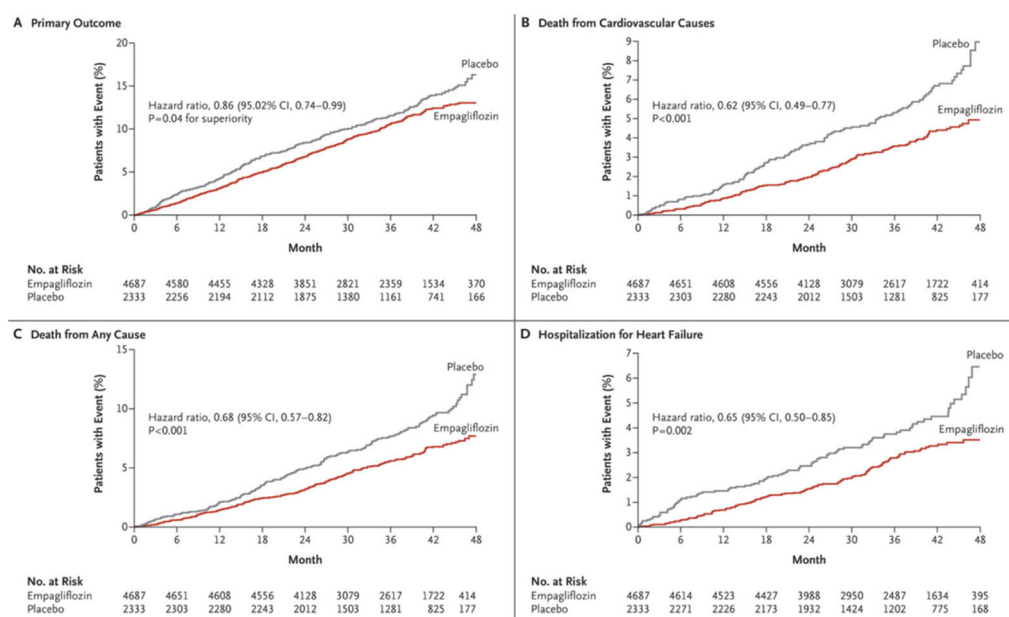


Figure 29 : Principaux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME

Cette étude a donc permis de confirmer la sécurité et l'efficacité cardiovasculaire de l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Elle ne montre pas directement l'effet néphroprotecteur des gliflozines. Toutefois, le fonctionnement des reins et du cœur étant relié, les études suivantes commenceront peu à peu inclure des critères rénaux dans leurs analyses.

2.3 Programme CANVAS (2017) :

Confirmation de la sécurité CV et 1^{ers} résultats rénaux

Le programme CANVAS (166) repose sur deux essais cliniques, CANVAS et CANVAS-R, dont l'analyse conjointe, effectuée en février 2017, a précédé sa publication dans le *NEJM*. L'objectif de l'étude CANVAS était de démontrer l'innocuité et l'efficacité CV de la canagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2. Après l'approbation de la molécule par la FDA, l'étude CANVAS-R a été initiée afin de surveiller la sécurité CV post-commercialisation de la canagliflozine et d'évaluer ses effets sur l'albuminurie. La combinaison des deux essais a permis de renforcer la puissance statistique de l'étude et de faciliter la détection des effets cardiovasculaires et rénaux, ainsi que des potentiels effets indésirables.

Le critère de jugement principal était le même que pour l'étude EMPA-REG OUTCOME. Des analyses supplémentaires ont été réalisées pour évaluer :

- Les effets cardiovasculaires : infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- Les effets rénaux : régression de l'albuminurie, réduction du DFG d'au moins 40 % sur deux mesures consécutives, nécessité de dialyse ou de transplantation rénale
- Les effets sur l'hospitalisation
- La sécurité d'utilisation : survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, d'événements rénaux, de décès, risques de fracture ou d'amputation

Les analyses, réalisées en intention de traiter, reposaient sur un test de non-infériorité (HR=1,3) du critère de jugement principal de la canagliflozine par rapport au placebo, suivi d'un test de supériorité (HR=1,0).

Les résultats montrent une réduction du risque relatif de 14 % de survenue du critère de jugement principal dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo ($p<0,01$; $HR=0,86$ pour le test de non-infériorité). Concernant la sécurité, bien que les événements indésirables graves aient été moins fréquents dans le groupe canagliflozine, un risque accru d'amputation ($HR=1,97$) a été identifié chez les patients à risque d'amputation, ayant des antécédents d'amputation ou de maladies vasculaires périphériques.

Sur le plan rénal, la progression de l'albuminurie a diminué dans le groupe canagliflozine ($HR=0,73$), et le critère composite rénal (réduction de 40 % du DFG, dialyse ou transplantation rénale, décès d'origine rénale) a également montré une réduction du risque relatif de 40 % ($HR=0,60$) (Figure 30).

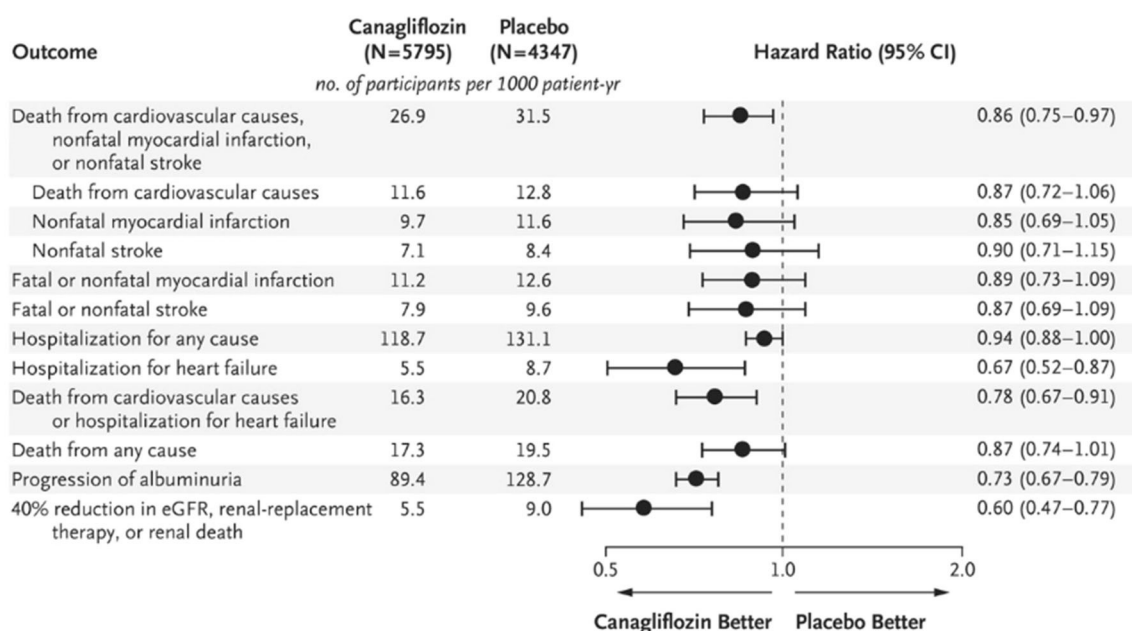


Figure 30 : Principaux résultats du programme CANVAS

En conclusion, chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé, la canagliflozine a réduit significativement le risque de survenue des trois composants du critère composite principal par rapport au placebo mais a provoqué une augmentation du risque d'amputation. Aussi, CANVAS est le premier programme qui s'intéresse aux effets rénaux des gliflozines. Le bénéfice possible de la canagliflozine sur le rein devra être confirmé par d'autres études prenant en compte des critères plus variés, dans le but d'étendre les conclusions à une plus large partie de la population.

2.4 Étude DECLARE-TIMI 58 (2019) :

Confirmation de la sécurité cardiovasculaire

L'étude DECLARE-TIMI 58 (167), publiée le 10 novembre 2018 dans le *NEJM* par Stephen D. Wiviott et son équipe, est la troisième grande étude évaluant la sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de SGLT2. Comme pour les études précédentes, l'objectif principal était de vérifier la sécurité cardiovasculaire de la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire en utilisant un essai de non-infériorité ($HR=1,3$), ainsi que d'analyser ses effets indésirables potentiels. Son efficacité était ensuite évaluée par un test de supériorité si la non-infériorité était démontrée. Le critère de jugement principal reste alors le critère composite 3P-MACE. Cependant, un second critère composite principal, portant sur la réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC, a été ajouté en raison des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME et du programme CANVAS sur ces paramètres. Les critères secondaires incluaient la mortalité toutes causes confondues, un critère composite rénal (diminution du $DFGe \geq 40\%$ à une valeur $< 60\text{ mL/min/1,73 m}^2$, IRCT, décès de cause rénale ou cardiovasculaire) et la survenue d'événements indésirables graves ou entraînant l'arrêt du traitement.

Les résultats montrent la non-infériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo concernant la survenue des 3P-MACE ($HR=0,93$). La supériorité de la molécule n'a pas pu être démontrée pour ce critère ($p=0,17$). Cependant, une réduction du risque relatif de 17 %, principalement due à une diminution des hospitalisations pour IC, a été remarquée sur le critère de mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC ($p=0,05$; $HR=0,83$). À la suite de ces résultats, les critères secondaires sont considérés comme hypothétiques. Ainsi, le risque relatif d'apparition du critère composite rénal était 24 % plus faible dans le groupe dapagliflozine ($HR=0,73$). Une analyse portant sur le critère composite rénal et excluant la mort de cause cardiovasculaire indiquait même une réduction du risque d'apparition de ce critère de 47 % ($HR=0,53$). Les effets indésirables plus fréquemment retrouvés dans le groupe dapagliflozine comprenaient les infections génitales et l'acidocétose diabétique (Figure 31).

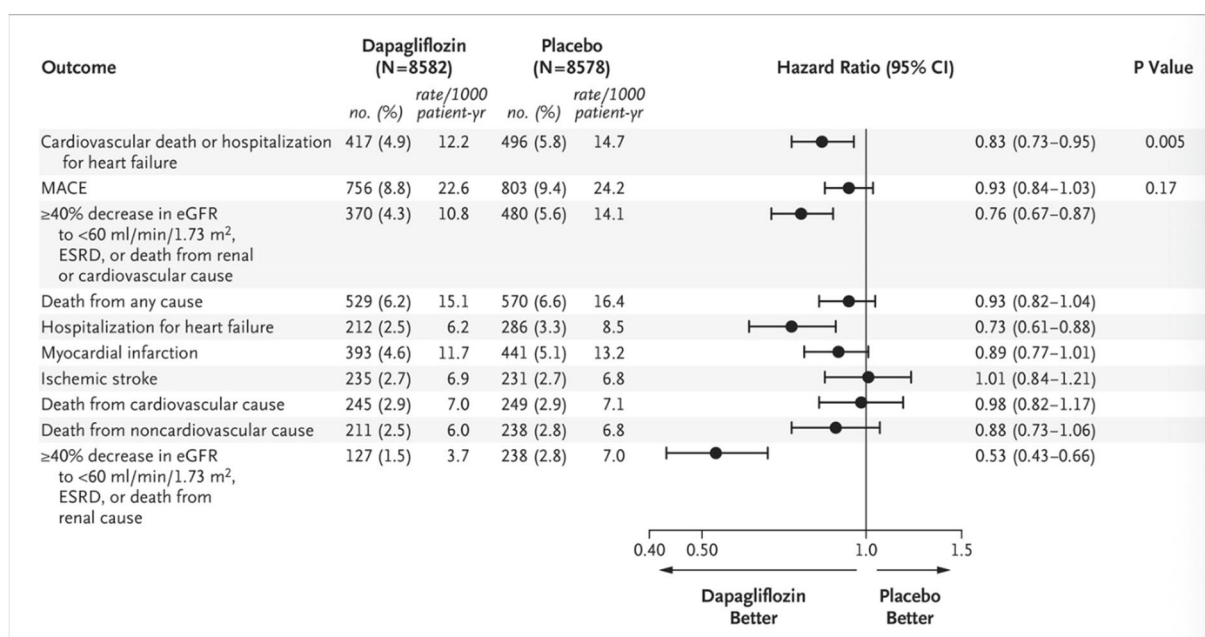


Figure 31 : Principaux résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58

En conclusion, l'étude DECLARE-TIMI 58, troisième grande étude sur la sécurité cardiovasculaire des iSGLT2, a non seulement confirmé la sécurité d'utilisation de la dapagliflozine chez les patients diabétiques de type 2, mais aussi ses bénéfices en termes de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ainsi que de potentiels effets néphroprotecteurs, qui pourraient être indépendants du taux d'hémoglobine glyquée.

En prenant en compte les résultats de cet essai ainsi que ceux des deux autres études majeures sur la sécurité cardiovasculaire (EMPA-REG OUTCOME et CANVAS), il apparaît que les gliflozines présentent un profil de sécurité similaire, ainsi que des résultats plus robustes concernant la prévention de l'insuffisance cardiaque par rapport à la réduction des événements cardiovasculaires athérosclérotiques. Cependant, des différences émergent entre les études. L'essai EMPA-REG OUTCOME a démontré une supériorité significative dans la réduction du risque CV, alors que dans l'essai DECLARE-TIMI 58, cette réduction n'était pas significative. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette différence : un effet de classe est envisageable, mais il est également possible que l'écart soit lié à la variation des critères d'inclusion dans les deux études.

2.5 Et en matière de protection rénale ?

Les trois essais ont mis en évidence un potentiel bénéfice rénal des gliflozines par rapport au placebo. Ces effets pourraient être liés aux bénéfices cardiovasculaires, qui permettraient un meilleur fonctionnement des reins, mais aussi aux mécanismes d'action des iSGLT2. La méta-analyse de Thomas A. Zelniker, publiée en janvier 2019 dans la revue scientifique *The Lancet*, reprenait les trois principales études de sécurité cardiovasculaire. L'analyse a montré que les iSGLT2 réduisaient le risque de progression de maladies rénales de 45 % chez les sujets inclus, avec un bénéfice similaire chez les patients avec ou sans maladie cardiovasculaire athérosclérotique et indépendamment du taux d'hémoglobine glyquée. En revanche, les résultats dépendaient de la fonction rénale de base et de la sévérité de la maladie rénale. C'est pourquoi une deuxième vague d'études cliniques a été lancée, avec des critères d'inclusion et de jugement spécifiques, pour évaluer en détail le potentiel néphroprotecteur de ces molécules (168).

3 Nouvelle vague d'essai : l'effet néphroprotecteur devient un critère de jugement principal

3.1 Introduction

Près de 700 millions de personnes seraient atteintes de maladie rénales chroniques dans le monde, réduisant la qualité et l'espérance de vie des patients. Jusqu'alors, les seuls médicaments ayant prouvé leur efficacité dans le ralentissement du déclin de la fonction rénale étaient les IEC et les ARA II. En 2019, une nouvelle vague d'essais a débuté afin d'apprécier l'effet néphroprotecteur des gliflozines (Tableau 8) :

- L'étude CREDENCE pour la canagliflozine
- L'étude DAPA-CKD pour la dapagliflozine
- L'étude EMPA-KIDNEY pour l'empagliflozine

Tableau 8 : Présentation des études CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY

	CREDENCE	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
Sujet de l'étude	Exploration des effets rénaux et de la sécurité de la canagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MRC	Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la dapagliflozine chez les patients atteints de MRC avec ou sans diabète	Analyse de l'efficacité et de la sécurité de l'empagliflozine sur la progression de la MRC selon le taux d'albuminurie, avec ou sans diabète
Phase d'étude	Étude clinique de phase 3		
Type d'essai	Randomisé	En double aveugle	
	Multicentrique	Prospectif	
	Contrôlé versus placebo		
Échantillon	N=4401	N=4304	N=6609
Critère de jugement principal	Critère composite	Critère composite	Critère composite
	Survenue d'IRCT Dialyse Transplantation DFG<15 mL/min/1,73 m ²	Survenue d'IRCT Dialyse Transplantation DFG<15 mL/min/1,73 m ²	Progression de la MRC IRCT Diminution DFG <10mL/min/1,73m ² ou >40 % du DFG initial Mort de cause rénale
	Doublement de la créatininémie≥30 jours par rapport au taux d'inclusion	Diminution du DFG≥ 50 % pendant au moins 28 jours	Mort de cause cardiovasculaire
	Mort de cause cardiovasculaire ou rénale	Mort de cause cardiovasculaire ou rénale	
Critères d'inclusion	Adultes≥30 ans	Adultes	Adultes
	MRC avec : 30<DFG<90 mL/min/1,73 m ² 300<RAC<5000 60 % des patients : 30<DFG<60 mL/min/1,73 m ²	MRC avec : 25<DFG<75 mL/min/1,73 m ² 200<RAC<5000 mg/g Sujets au stade 2≤ 10 %	MRC avec : 20<DFG<45 mL/min/1,73 m ² sans regarder le taux d'albuminurie ou 45<DFG<90 mL/min/1,73m ² avec un RAC ≥200 mg/g
	IEC ou un ARA II à dose stable depuis minimum 4 semaines	IEC ou ARA II à dose stable depuis minimum 12 semaines	BSRA à dose maximale tolérée
	DT2 avec : 6,5 %<HbA1c<12,0 %		
Groupes de traitement	1 groupe canagliflozine 100 mg	1 groupe dapagliflozine 10 mg	1 groupe empagliflozine 10 mg
	1 groupe placebo	1 groupe placebo	1 groupe placebo

3.2 Étude CREDENCE (2019)

L'étude CREDENCE (152), publiée en juin 2019 dans le *NEJM*, représente une étape majeure dans la recherche sur les iSGLT2, en étant la première à placer la progression de la fonction rénale comme critère de jugement principal. En effet, son objectif était d'évaluer l'impact de la canagliflozine sur la fonction rénale des patients atteints de DT2 et d'IRC avec albuminurie, en complément du traitement néphroprotecteur standard (IEC ou ARA II), tout en vérifiant la sécurité de son utilisation. Le critère de jugement principal était un critère composite intégrant l'atteinte du stade terminal d'insuffisance rénale chronique (IRCT), le doublement de la créatininémie pendant au moins 30 jours par rapport à l'inclusion, ainsi que le décès de cause cardiovasculaire ou rénale. Les critères secondaires, testés hiérarchiquement incluaient :

- Mort cardiovasculaire et hospitalisation pour IC
- Mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC
- Hospitalisation pour IC
- Critère composite rénal : survenue d'IRCT, doublement du niveau de créatininémie ou mort rénale
- Mort cardiovasculaire
- Mort toutes causes confondues
- Critère composite cardiovasculaire : mort cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour IC ou angor instable

L'essai a inclus au total 4401 patients, dont les caractéristiques étaient similaires entre le groupe canagliflozine et le groupe placebo. La moyenne d'âge était de 63 ans, l'hémoglobine glyquée moyenne de 8,3 %, le DFG estimé moyen de 56,2 mL/min/1,73 m² et le ratio albuminurie/créatininurie (RAC) moyen de 927 mg/g. L'étude a été arrêtée prématurément en juillet 2018, après avoir atteint le nombre d'événements requis, avec une durée médiane de suivi de 2,62 ans et une adhésion au traitement de 84 % (Figure 32).

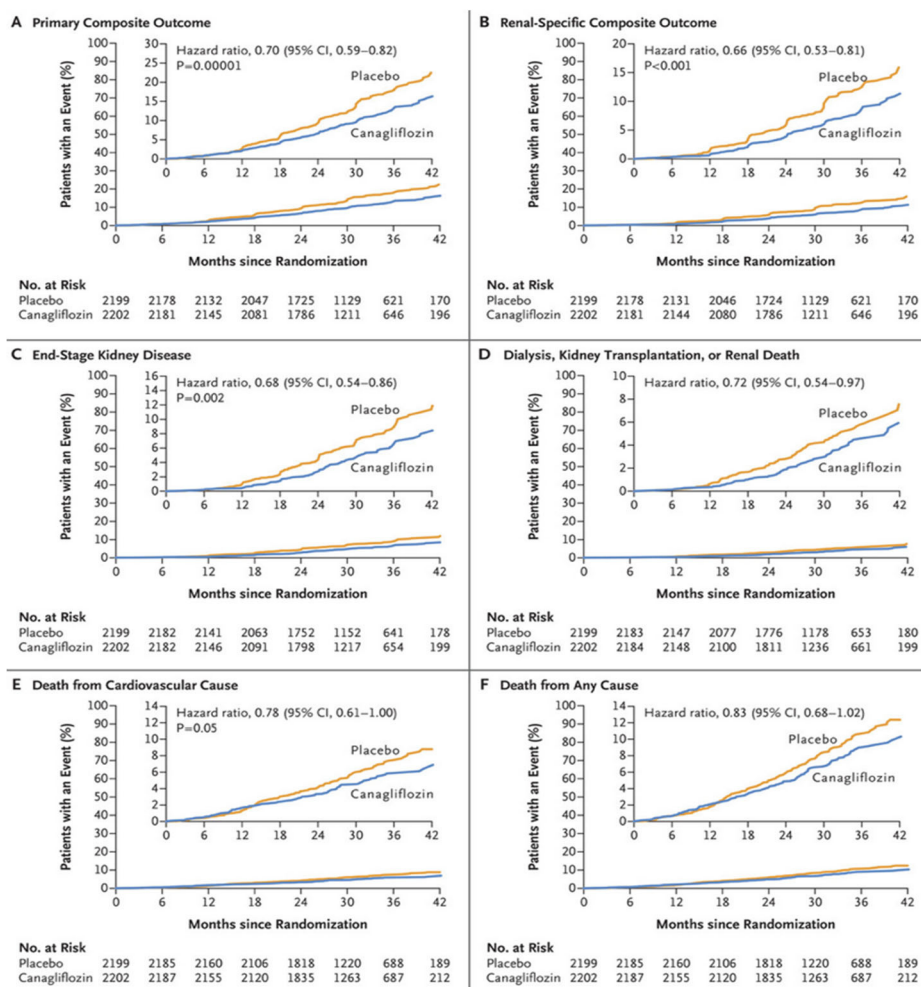


Figure 32 : Principaux résultats de l'étude CREDENCE

Les résultats ont montré une réduction significative de 30 % du risque de survenue du critère de jugement principal chez les patients sous canagliflozine comparé au placebo ($p<0,00001$; HR=0,70). Cette réduction était cohérente dans différents sous-groupes, indépendamment du DFG ou du RAC, mais une différence plus marquée chez les patients ayant un DFG entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² et un RAC supérieur à 1000 mg/g a été observée. Le risque de doublement de la créatininémie a été particulièrement et significativement réduit ($p<0,01$), même si tous les composants du critère principal ont vu leur risque diminuer.

Bien que la réduction du risque de mort CV ne soit pas significative ($p=0,05$), les analyses exploratoires étaient globalement en accord avec les études de sécurité cardiovasculaire précédentes et ont révélé des réductions du risque de :

- Mort cardiovasculaire et hospitalisation pour IC ($p<0,01$)
- Mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ($p=0,01$)
- Hospitalisation pour IC ($p<0,01$)

Le taux global d'événements indésirables était similaire entre les deux groupes. Cependant, le groupe canagliflozine a montré une légère augmentation des cas d'acidocétose diabétique, bien que ceux-ci soient restés rares.

Sur le plan rénal, l'étude a montré une réduction de 34 % du risque de survenue du critère composite rénal ($p<0,01$; HR=0,66), une diminution de 32 % du risque d'IRCT (HR=0,68) et une réduction de 28 % du risque de suppléance rénale ou de décès de cause rénale (HR=0,72).

L'étude CREDENCE a démontré que chez les patients atteints de DT2 et d'IRC, la canagliflozine réduisait significativement le déclin de la fonction rénale comparée au placebo, en complément du traitement standard. Elle a également confirmé les résultats des essais CVOT, suggérant ainsi que la canagliflozine pourrait devenir une option pour la protection rénale et cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. De plus, ces résultats semblaient indépendants du taux d'hémoglobine glyquée, suggérant que le mécanisme de protection rénale pourrait être dissocié de l'équilibre glycémique et serait plutôt lié à d'autres mécanismes comme la réduction de la pression intra-glomérulaire. Enfin, cette étude présentait certaines limites, notamment l'exclusion des patients avec un DFG<30 mL/min/1,73 m², des patients présentant une microalbuminurie ou sans albuminurie, ainsi que des patients dont l'IRC n'était pas d'origine diabétique. Par conséquent, les résultats ne peuvent pas être extrapolés à la population générale et d'autres études seront nécessaires pour préciser les populations pour lesquelles les gliflozines possèdent un effet néphroprotecteur.

3.3 Étude DAPA-CKD (2020)

L'étude DAPA-CKD (169), publiée en octobre 2020 dans le *NEJM*, a été conçue dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladies rénales chroniques, qu'ils soient diabétiques ou non, en complément de leur traitement néphroprotecteur (IEC ou ARAII). Il s'agit de la première étude élargissant l'utilisation des iSGLT2 à des patients atteints d'IRC, indépendamment de leur statut glycémique. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant la survenue d'IRCT, la diminution du DFG de d'au moins 50 % ainsi que la mort d'origine cardiovasculaire ou rénale.

Les critères secondaires étaient hiérarchisés dans l'ordre suivant :

- Critère composite rénal : IRCT, diminution du DFG $\geq$ 50 %, décès de cause rénale
- Critère composite cardiovasculaire : hospitalisation pour IC, décès de cause cardiovasculaire
- Mortalité de toutes causes

La sécurité d'utilisation a également été évaluée, incluant l'analyse des événements indésirables graves ou ceux ayant entraîné l'arrêt de la molécule. Les effets indésirables spécifiques potentiels tels que la déplétion volémique, les fractures, les amputations, la gangrène de Fournier et les hypoglycémies majeures ont également été pris en compte.

L'étude a été arrêtée prématurément en raison de l'efficacité marquée de la dapagliflozine, justifiant une interruption afin d'éviter une perte de chance dans le groupe placebo. L'analyse en intention de traiter (ITT) a révélé une réduction significative de 39 % du risque de survenue du critère de jugement principal dans le groupe traité par dapagliflozine par rapport au placebo (HR=0,61 ; $p<0,01$). L'étude des sous-groupes a permis de montrer la diminution du risque de survenue du critère principal de 39 % dans le groupe « patients diabétiques » et de 50 % dans le groupe « patients non diabétiques ». Le bénéfice rénal est encore plus prononcé si le critère composite spécifique de la fonction rénale est exploré puisqu'une diminution significative de 44 % du risque est observée (HR=0,56 ; $p<0,01$). En parallèle, une diminution de 29 % du risque de survenue du critère composite CV a été observée ainsi qu'une diminution de 31 % du risque de mortalité globale.

Ainsi, les participants atteints de MRC, avec ou sans DT2 et traités par IEC ou ARA II, présentaient un risque moins important de survenue du critère de jugement principal par rapport au groupe placebo. Chaque composant du critère de jugement s'est avéré apparaître moins fréquemment dans le groupe dapagliflozine. Les patients présentaient également un risque moins important de mort d'origine CV ou d'hospitalisation pour IC, et avaient une chance de survie globalement plus importante. Cette étude valide l'hypothèse de l'effet néphroprotecteur démontré dans l'étude CREDENCE et permet d'étendre le bénéfice de la dapagliflozine aux patients non diabétiques et aux patients possédant un DFG $\geq$ 25 mL/min/1,73 m². Par conséquent, la dapagliflozine pourrait devenir une option de traitement complémentaire aux IEC et aux ARA II pour ralentir la progression des MRC.

Malgré ces résultats prometteurs, l'arrêt précoce de l'étude pourrait avoir réduit la puissance statistique pour certains critères secondaires. De plus, la valeur du DFGe après l'arrêt de la molécule n'a pas été mesurée, rendant difficile l'évaluation de la réversibilité de la diminution du DFGe observée en début de traitement.

3.4 Étude EMPA-KIDNEY (2023)

La majorité des personnes atteintes d'IRC présentent de faibles taux d'albuminurie et ne sont pas diabétiques. Bien que l'étude DAPA-CKD ait déjà démontré les bénéfices rénaux des iSGLT2 chez les personnes non diabétiques, l'effet néphroprotecteur chez certaines catégories de malades restait à prouver. L'étude EMPA-KIDNEY(170), publiée en janvier 2023 dans le *NEJM*, marque une avancée significative en élargissant l'évaluation des bénéfices de l'empagliflozine à une population de patients atteints de MRC plus diversifiée, incluant notamment des patients avec un DFG pouvant descendre à 20 mL/min/1,73 m². En outre, 30 % des patients avec un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ne présentaient pas d'albuminurie. Le critère de jugement principal était un critère composite et englobait la progression de la maladie rénale chronique ainsi que le décès d'origine cardiovasculaire. Les critères secondaires comprenaient :

- Un critère composite cardiovasculaire (hospitalisation pour IC, mort de cause cardiovasculaire, hospitalisation de toutes causes)
- La mort de toutes causes
- Progression de la maladie rénale chronique
- La mort d'origine cardiovasculaire
- Un critère composite : IRCT et mort de causes cardiovasculaires

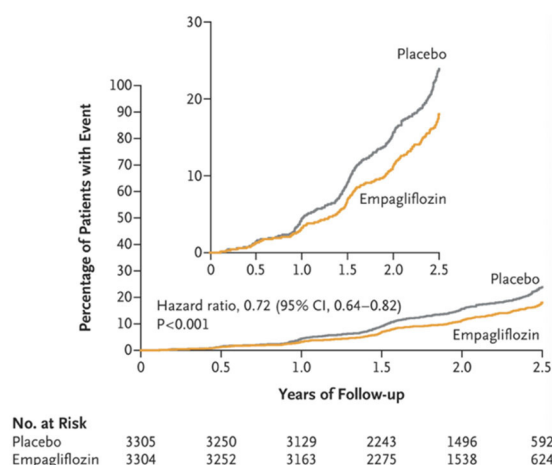


Figure 33 : Résultats du critère de jugement principal de l'étude EMPA-KIDNEY

L'étude montre une diminution de 28 % du risque de progression de la MRC ou de mort d'origine CV ($HR=0,72$; $p<0,01$). Les résultats étaient globalement similaires entre les sous-groupes définis selon le DFG, ainsi que chez les patients avec ou sans diabète. En ce qui concerne l'exploration des critères secondaires, le risque d'hospitalisation pour toutes causes était inférieur dans le groupe empagliflozine ($HR=0,86$; $p=0,03$) mais aucune différence significative n'a été observée pour le critère composite cardiovasculaire ($p=0,15$) ou le risque de mort de toutes causes ($p=0,21$). Les patients du groupe empagliflozine avaient également un risque diminué de 29 % de voir leur maladie rénale chronique progresser par rapport aux patients du groupe placebo et de 27 % d'atteindre le stade terminal d'IRC ou de mourir de cause CV (Figure 33).

Pour conclure, l'essai EMPA-KIDNEY a démontré que l'empagliflozine permettait la réduction de la progression de la maladie rénale quelle que soit la valeur du DFG et des niveaux d'albuminurie des patients inclus dans l'étude. Ces résultats viennent compléter les données des études CREDENCE et DAPA-CKD.

4 Prise de position des sociétés savantes

4.1 Recommandations de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT)

En août 2023, un référentiel sur l'utilisation des gliflozines en pratique clinique a été publié par la Société Francophone du Diabète (SFD), la Société Française de Cardiologie (SFC), le Collège National des Cardiologues Français (CNCF) et la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT). Ce document consensuel a pour objectif de fournir des recommandations aux médecins concernant la prescription des gliflozines, initialement conçues pour le traitement du DT2 en raison de leur capacité à réduire la glycémie. Ces médicaments étant désormais également indiqués chez les patients souffrant d'IC ou de MRC, qu'ils soient diabétiques ou non, le champ des prescripteurs s'est élargi. Cette prescription nécessite des précautions initiales, ainsi qu'une surveillance attentive des effets indésirables pour permettre une détection précoce. Ce référentiel fait donc office de guide de bon usage.

	A1 (RAC < 30)	A2 (RAC : 30-199)	A2 (RAC : 200-299)	A3 (RAC > 300)
MRC 1 (>90)				
MRC 2 (60-89)				
MRC 3a (45-59)				
MRC 3b (30-44)				
MRC 4 (20-29)				
MRC 4 (15-19)				
MRC 5 (<15)				

	Si diabète de type 2 et prévention CV secondaire ou risque CV élevé, ou IC
	Si déclin rapide du DFG ou diabète de type 2 et prévention CV secondaire ou risque CV élevé, ou IC
	Néphroprotection et cardioprotection avec ou sans diabète type 2
	Ne pas débuter une gliflozine mais la poursuivre si en cours, jusqu'au stade de greffe rénale ou de dialyse

RAC : rapport albumine/créatinine urinaire (mg/g) - MRC : DFG en mL/min/1,73 m²

Figure 34 : Conditions de prescription des gliflozines selon le stade de MRC et du RAC

Dans ce référentiel, les sociétés savantes définissent la MRC par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² et/ou un RAC supérieur à 30 mg/g. Ainsi, l'utilisation des gliflozines en néphrologie est recommandée chez les patients, diabétiques ou non, présentant un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m² et/ou de RAC supérieur à 200 mg/g, en complément d'un traitement par IEC ou ARA II. Une prescription peut également être envisagée pour un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² et un RAC compris entre 30 et 300 mg/g, en présence de signes d'aggravation de la MRC ou d'un risque CV élevé (Figure 34). Cette stratégie thérapeutique s'inscrit dans une approche globale de néphroprotection qui inclut :

- Un avis néphrologique si l'origine de la maladie rénale est incertaine ou pour affiner la prise en charge, et systématiquement si le DFG est inférieur 45 mL/min/1,73 m² ou si le RAC dépasse 300 mg/g
- Un suivi régulier du RAC et du DFG par la méthode CKD-EPI
- Un contrôle optimal de la PA, avec des objectifs de 130/80 mmHg en consultation et des valeurs ambulatoires diurnes et nocturnes respectivement inférieures à 135/85 mmHg et 120/70 mmHg
- L'instauration d'un traitement par IEC ou ARA II à dose maximale tolérée, et l'initiation de la gliflozine un mois après l'introduction de ces traitements
- La normalisation de l'apport sodé, avec un objectif de natriurèse par 24 heures inférieur à 120 mmol

- L'éviction, autant que possible, des néphrotoxiques (AINS, antibiotiques néphrotoxiques, produits de contraste iodé, IPP) et adaptation des doses des médicaments à la fonction rénale
- Une prévention cardiovasculaire optimale

Il est recommandé de maintenir un traitement par gliflozine même si le DFG du patient descend en dessous de 20 mL/min/1,73 m², à moins qu'une prise en charge par dialyse ou une transplantation soit nécessaire. Les méta-analyses disponibles soutiennent un effet de classe des gliflozines en termes d'efficacité métabolique, de tolérance et de protection cardiaque et rénale. Toutefois, leur utilisation ne peut pas être conseillée chez les patients atteints de polykystose rénale, de néphropathie lupique, de diabète de type 1, de vascularite et sur les transplantés rénaux car ces populations n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

En conclusion, les gliflozines représentent un changement de paradigme pour le médecin généraliste dans la prise en charge des patients atteints de DT2, d'IC ou de MRC. Chaque prescription doit faire l'objet d'une évaluation bénéfices/risques, et les effets indésirables doivent être bien connus des prescripteurs. Le médecin généraliste joue un rôle essentiel en initiant le traitement chez les patients concernés, la consultation chez le spécialiste n'étant pas systématique, et en surveillant la possible apparition d'effets indésirables précoces et graves (171).

4.2 Recommandations de la société savante KDIGO

En 2024, la société savante Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) a mis à jour ses recommandations pour la prise en charge des maladies rénales chroniques. Le KDIGO souligne l'importance d'une approche globale, en premier lieu par l'adoption de mesures hygiéno-diététiques incluant l'arrêt du tabac, le contrôle du poids ainsi que la pratique d'une activité physique adaptée régulière. Un accompagnement nutritionnel est également proposé, avec une alimentation privilégiant les végétaux plutôt que les produits d'origine animale et limitant la consommation de produits ultra-transformés. Des conseils permettant la gestion des apports en sodium, potassium, phosphore et protéines, en fonction des besoins individuels des patients sont également proposés (Figure 35).

En ce qui concerne les traitements médicamenteux, le KDIGO conseillait en 2022 comme première ligne thérapeutique pour les patients atteints de diabète et de MRC : la metformine, les IEC ou ARA II, les statines et les iSGLT2. Les nouvelles recommandations élargissent l'utilisation des gliflozines et rejoignent les lignes directrices des sociétés savantes françaises. L'utilisation des gliflozines peut être une option chez :

- Les adultes atteints de DT2 et de MRC avec un DFG supérieur à 20 mL/min/1,73 m²
- Les adultes atteints de MRC avec un DFG supérieur à 20 mL/min/1,73 m² et un RAC ≥ 200 mg/g, ou souffrant d'IC indépendamment de l'albuminurie
- Les adultes ayant un DFG compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m², même avec un RAC inférieur à 200 mg/g

Ces recommandations s'appuient sur les dernières données de la littérature, analysées entre juillet 2022 et avril 2023, et fournissent un guide de décision clinique flexible, permettant une adaptation selon les besoins spécifiques des patients, sans constituer une norme rigide (172).

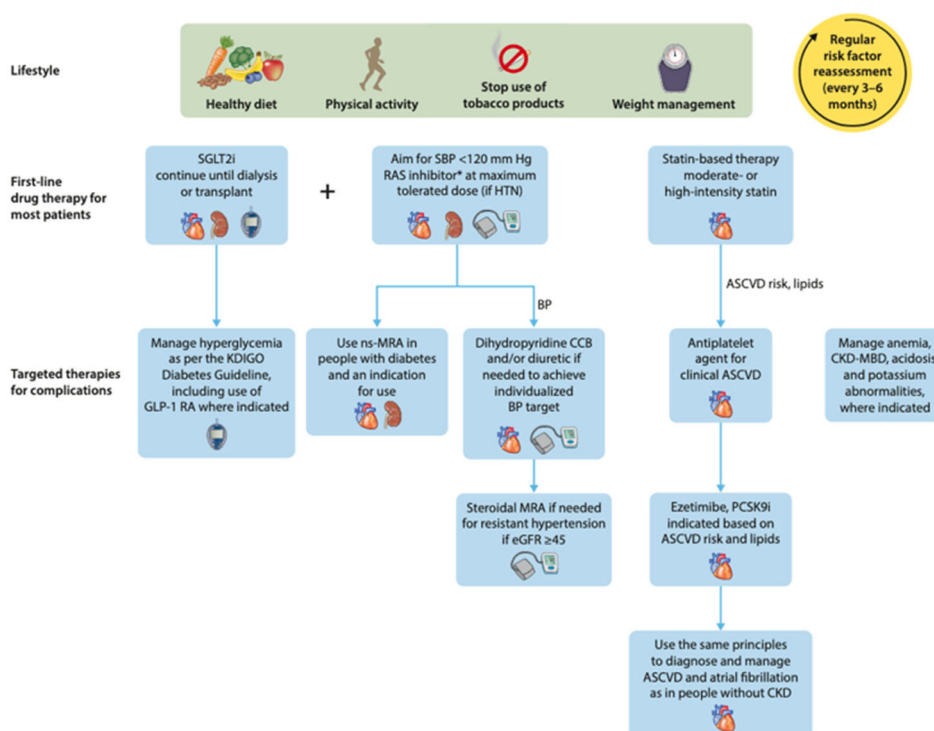


Figure 35 : Lignes directrices du KDIGO dans la prise en charge des MRC

4.3 Discussion

Les inhibiteurs du SGLT2 ont démontré un effet néphroprotecteur réel, indépendamment du statut diabétique des patients. Les études analysées marquent une avancée significative des connaissances de cette classe thérapeutique, en particulier grâce à l'inclusion d'une large partie de la population, comprenant des patients avec un DFG inférieur à 20 mL/min/1,73 m², avec ou sans albuminurie.

Les bénéfices des gliflozines se traduisent par un ralentissement de la progression de la maladie, retardant l'atteinte du stade d'IRCT et réduisant ainsi la nécessité de transplantation rénale ou de dialyse. Par conséquent, les iSGLT2 contribuent à une amélioration de la qualité de vie des patients et à une diminution de la mortalité. Cependant, plusieurs années se sont écoulées entre les essais cliniques étudiés et la publication des recommandations des sociétés savantes, et certaines données plus récentes, comme le potentiel bénéfice des iSGLT2 en l'absence d'association aux BSRA, ne sont pas mentionnées (173).

L'élargissement du champ de prescription des gliflozines nécessite une parfaite maîtrise de la molécule, de ses effets indésirables et de leur détection par les professionnels de santé. Le pharmacien d'officine joue un rôle central lors de la délivrance de la molécule en informant le patient sur les effets indésirables potentiels, mais aussi en associant des symptômes rapportés par ce dernier à des effets indésirables potentiels. Enfin, il doit rester vigilant aux interactions médicamenteuses afin de garantir la sécurité d'utilisation du traitement.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

THESE SOUTENUE PAR Mme Garance VIAL

L'insuffisance rénale chronique, caractérisée par une destruction progressive des néphrons, entraîne une réduction du débit de filtration glomérulaire et compromet progressivement la capacité du rein à assurer ses fonctions essentielles. L'allongement de l'espérance de vie, l'augmentation de la sédentarité et les changements des habitudes alimentaires ont contribué à une hausse de l'incidence globale de cette pathologie. La prise en charge de la maladie est indispensable pour prolonger la vie des patients tout en améliorant leur qualité de vie. Ces dernières années, l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2, a conduit à une actualisation des recommandations cliniques.

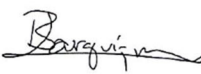
Les résultats de ce travail bibliographique ont permis de mettre en évidence les bénéfices rénaux des gliflozines. En premier lieu, ces molécules favorisent l'excrétion urinaire de sodium, réduisant ainsi la pression intra-glomérulaire via le feedback tubulo-glomérulaire. Leur effet diurétique contribue également à une diminution de la volémie et de la pression artérielle, tandis que leurs propriétés anti-inflammatoires participent à la réduction de la fibrose cardiaque, renforçant ainsi leur action néphroprotectrice. De plus, les bénéfices cardiovasculaires des gliflozines ont un impact positif sur la fonction rénale, en raison de l'interconnexion étroite entre les deux systèmes.

Les essais cliniques analysant la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine ont démontré que ces molécules ralentissaient la progression de l'insuffisance rénale chronique et réduisaient la mortalité d'origine rénale chez une certaine catégorie de patients. Ces études ont alors permis l'autorisation de prescription de l'empagliflozine en France chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m², ou supérieur à 45 mL/min/1,73 m² en présence d'une albuminurie (RAC) supérieure à 200 mg/g. De son côté, la dapagliflozine est indiquée pour les patients ayant un DFG compris entre 24 et 75 mL/min/1,73 m² avec une albuminurie allant de 200 et 5000 mg/g. Dans ces deux cas, les gliflozines sont utilisées en complément d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La canagliflozine, quant à elle, est indiquée chez les patients diabétiques de type 2 présentant une maladie rénale chronique de stade 2 ou 3, en association dans une bithérapie ou une trithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, également en complément des IEC ou ARA II.

L'étude du profil de tolérance a révélé que certains effets indésirables étaient transitoires et apparaissaient principalement en début de traitement comme la déplétion volémique et la diminution du débit de filtration glomérulaire. Une vigilance accrue est également indispensable concernant les infections uro-génitales, qui sont les effets indésirables les plus fréquemment observés, ainsi que les amputations et la survenue de fractures. De plus, des effets indésirables graves tels que l'acidocétose diabétique ou encore la gangrène de Fournier ont été signalés et nécessitent une surveillance rigoureuse pour éviter les complications sévères.

En somme, les gliflozines occupent désormais une place essentielle dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique. Toutefois, des études supplémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer leur efficacité chez des populations plus diversifiées, telles que les patients avec un DFG inférieur à 20 mL/min/1,73 m² ou encore les diabétiques de type 1. Par ailleurs, des pistes émergentes concernant l'impact potentiel des gliflozines sur le microbiote intestinal méritent d'être explorées, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives quant au panel d'utilisation de ces molécules.

Le Président de la thèse,
Nom : Laurent Bourguignon

Signature: 

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 13 décembre 2024
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de
Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Professeur C. DUSSART



BIBLIOGRAPHIE

1. Couchoud C, Lassalle M, Jacquelinet C. Rapport du registre REIN. Agence de la biomédecine. 2021. 383 p. Disponible sur : https://www.francerein.org/wp-content/uploads/2023/10/rapport_rein_2021_2023-06-26.pdf
2. AIRG. Reins-et-fonctions [En ligne]. 2011 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : <http://airg-france.fr/wp-content/uploads/2011/02/Reins-et-fonctions.pdf>
3. France Rein. Les fonctions du rein. [En ligne]. 2022 [cité le 2 déc 2024]. Les fonctions du rein. Disponible sur : <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/maladies-et-traitements/les-fonctions-du-rein/>
4. Institut National du Cancer. Anatomie du rein - Cancer du rein [En ligne]. 2024 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>
5. René Saint-Jacques. Le Rein, le système urinaire [En ligne]. 2010 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : https://corpshumain.ca/Rein.php#_
6. Microbiologie médicale. Anatomie fonctionnelle de l'appareil urinaire - [En ligne]. 2016 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-appareil-urinaire/>
7. Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. Actual Pharm. 1 avr 2020;59(595):57-60.
8. CUEN. Physiologie et physiopathologie rénales [En ligne]. 2023 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : <http://cuen.fr/lmd/spip.php?article156>
9. Institut National du Cancer. Anatomie du rein - Cancer du rein [En ligne]. 2024 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>
10. Centre de Néphrologie Léon Blum. Anatomie et rôle des reins [En ligne]. 2023 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.nephrologie-lyon.com/anatomie-et-role-des-reins.html>
11. Larousse É. Appareil urinaire [En ligne]. 2024 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_urinaire/16813
12. Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. Actual Pharm. 1 avr 2020;59(595):57-60.
13. Académie de Versailles. Pôle 2.4 : Homéostasie. - Biotechnologies-Biochimie Génie biologique [En ligne]. 2007 [cité le 9 sept 2024]. Disponible sur : <https://genie-bio.ac-versailles.fr/spip.php?article20>
14. CUEN. Chapitre entier - Physiologie et physiopathologie rénales [En ligne]. 2023 [cité le 10 sept 2024]. Disponible sur : <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article129>
15. Bensouna D. CIRCULATION RENALE [En ligne]. 2018 [cité le 10 sept 2024]. Disponible sur : https://fm.univ-ouargla.dz/images/Annonces/les_cours_de_medecine/5.ROLE_PHYSIOLOGIQUE_DE_LA_CIRCULATION_RENALE_compressed.pdf
16. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Circulation rénale [En ligne]. 2022 [cité le 10 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=circulation%20r%C3%A9nale>
17. CUEN. Chapitre 1 Éléments de physiologie rénale [En ligne]. 2023 [cité le 10 sept 2024]. Disponible sur : <https://cuen.fr/manuel3/spip.php?article6>
18. CUEN. Rôle du rein dans l'équilibre acide-base - [Physiologie et physiopathologie rénales] [En ligne]. 2023 [cité le 12 sept 2024]. Disponible sur : <https://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique118>
19. Frédéric L. Troubles hydro-électrolytiques et équilibre acido-basique. [En ligne]. 2022 [cité le 10 sept 2024]. Disponible sur :

- https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/troubles_de_l_equilibre_acido-basique_et_desordres_electrolytiques.pdf
20. CUEN. FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN - [Physiologie et physiopathologie rénales] [En ligne]. 2023 [cité le 17 sept 2024]. Disponible sur : <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article106>
 21. CUEN. L'ADH - [Physiologie et physiopathologie rénales] [En ligne]. 2023 [cité le 17 sept 2024]. Disponible sur : <https://cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique80>
 22. Wuerzner G, Burnier M, Waeber B. Hypertension et vitamine D : retour sur la scène. Rev Med Suisse. 19 janv 2011;278(2):121-4.
 23. CHUV. nep-utilite-diagnostique-dosage-erythropoietine-plasmatique.pdf [En ligne]. 2009 [cité le 17 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-utilite-diagnostique-dosage-erythropoietine-plasmatique.pdf>
 24. HAS. Note de cadrage : dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [En ligne]. 2011 [cité le 16 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf
 25. Chazot J. Prévention et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en pharmacie d'officine [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2021
 26. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. Adv Chronic Kidney Dis. janv 2016;23(1):19-28.
 27. VIDAL. Estimation du débit de filtration glomérulaire : les marqueurs endogènes [En ligne]. 2022 [cité le 16 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/29875-estimation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-les-marqueurs-endogenes.html>
 28. CUEN. Débit de filtration glomérulaire/débit sanguin rénal, mise à jour [En ligne]. 2016 [cité le 16 sept 2024]. Disponible sur : https://cuen.fr/lmd/IMG/pdf/_publication_du_cuen_debit_de_filtration_glomerulaire_debit_sanguin_renal_maj_mars_2016_.pdf
 29. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. Am J Clin Nutr. mars 1983;37(3):478-94.
 30. HAS. Note de cadrage créatinine [En ligne]. 2011 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf
 31. Arthur G. Mesure de la filtration glomérulaire : mise au point et validation d'une méthode de dosage de l'iohexol urinaire par chromatographie liquide couplée à une détection UV. Victoria, Canada: Abebook, 2021. 75.
 32. Chollet-Dallon E, Stoermann-Chopard C. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire? Rev Med Suisse. 1 mars 2006;055:582-5.
 33. CUEN. Protéinurie et syndrome néphrotique [En ligne]. 2023 [cité le 11 oct 2024]. Disponible sur : <http://manuel3.cuen.fr/spip.php?article35>
 34. Groupe de travail de la société de néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie Thérapeutique. juill 2009;5(4):302-5.
 35. De Seigneux S, Isaza C. Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques. Rev Med Suisse. 29 févr 2012;330(8):466-72.
 36. CHU de Nantes. Troubles hydro-électrolytiques et équilibre acido-basique. [En ligne]. 2023 [cité le 11 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/troubles->

hydro-electrolytiques-et-equilibre-acide-base-ide-2016_1488796469656-pdf

37. KDIGO. Guideline Scope-of-Work [En ligne]. 2023 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/10/KDIGO-AKI-Guideline_Scope-of-Work_25Oct2023_Final.pdf
38. Inserm. Insuffisance rénale [En ligne]. 2017 [cité le 18 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
39. HAS. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC). 2023 [cité le 18 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
40. Chen T, Knicely D, Grams M. Chronic kidney disease: assessment and management. *Chronic Kidney Dis. National Library of Medicine*. 2019;322(13):1294-1304.
41. KDIGO. Guideline CKD [En ligne]. 2012 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
42. Hôpitaux Universitaires de Genève. Insuffisance rénale chronique [En ligne]. 2018 [cité le 18 sept 2024]. Disponible sur : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/documents/insuffisance_renale_chronique.pdf
43. AMÉLI. Prévenir et dépister la maladie rénale chronique [En ligne]. 2024 [cité le 18 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/rhone/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/prevention-depistage>
44. Masson E. Insuffisance rénale chronique ou maladie rénale chronique [En ligne]. 2015 [cité le 18 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/963232/insuffisance-renale-chronique-ou-maladie-renale-ch>
45. Carenity. Coronavirus et maladies rénales [En ligne]. 2020 [cité le 18 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.carenity.com/infos-maladie/magazine/actualites/coronavirus-et-maladies-renales-1342>
46. Kim HJ. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. *Electrolytes Blood Press E BP*. déc 2021;19(2):29-37.
47. Cohen A. L’ostéodystrophie rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement. 27 juin 2017;106.
48. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J*. 2016;20(3):15-127.
49. Kamel S, Druke T, Massy Z. Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Rev Francoph Lab*. 1 sept 2013;2013(455):29-43.
50. Chauveau P, Rigalleau V, Aparicio M. Insulinorésistance et insuffisance rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2008;4(7):568-74.
51. National Library of Medicine. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease [En ligne]. 2022 [cité le 19 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/>
52. Piani F, Sasai F, Bjornstad P et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *J Bras Nefrol*. 2021;43(4):572-9.
53. Lim LM, Tsai NC, Lin MY et al. Hyponatremia is Associated with Fluid Imbalance and Adverse Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients Treated with Diuretics. *Sci Rep*. 14 nov 2016;6(1):36817.
54. Arzhan S, Lew SQ, Ing TS, Tzamaloukas AH et al. Dysnatremias in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology, Manifestations, and Treatment. *Front Med* [En ligne]. 2021 [cité le 19 sept 2024];8. Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.769287/full>
55. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res*. 15 août 2023;119(11):2017-32.

56. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Médica Bras.* 13 janv 2020;66:s31-6.
57. Jankowski J, Floege J, Fliser D et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 16 mars 2021;143(11):1157-72.
58. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Anemia in Chronic Kidney Disease [En ligne]. 2021 [cité le 19 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/anemia>
59. Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR. Anemia of Chronic Kidney Disease [En ligne]. 2024 [cité le 19 sept 2024]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
60. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of Hemostasis Associated with Chronic Kidney Disease. *Semin Thromb Hemost.* févr 2010;31(01):034-40.
61. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl.* oct 2017;7(2):122-9.
62. Masson E. Dénutrition et insuffisance rénale chronique [En ligne]. 2008 [cité le 20 sept 2024]. Dénutrition et insuffisance rénale chronique. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/74458/denuitrition-et-insuffisance-renale-chronique>
63. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1 nov 2019;10(Suppl_4):S367-79.
64. Pasian C, Azar R, Fouque D. Dénutrition au cours des maladies rénales chroniques : techniques de renutrition et pratique de la nutrition artificielle. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 déc 2016;12(7):496-502.
65. Fondation du rein. Diététique et insuffisance rénale [En ligne]. 2023 [cité le 20 sept 2024]. Disponible sur : <https://fondation-du-rein.org/dietetique-et-insuffisance-renale/>
66. France Rein. Diététique [En ligne]. 2023 [cité le 16 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/au-quotidien/la-dietetique/>
67. Blacher J, Halimi JM, Hanon O et al. Recommandation: Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* nov 2013;2013(222):46-50.
68. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 10 déc 2005;366(9502):2026-33.
69. SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [En ligne]. 2013 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : <https://sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf>
70. HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [En ligne]. 2016 [cité le 23 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
71. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019;79(4):365-79.
72. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* mars 2021;99(3):S1-87.
73. HAS. Rapport : prise en charge des dyslipidémies [En ligne]. 2017 [cité le 16 oct 2024]. Disponible sur : https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_rapport_0.pdf
74. Naud J, Dumayne C, Nolin TD et al. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale : nouveautés. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juin 2015;11(3):144-51.
75. Mutsaers HAM, Wilmer MJG, Reijnders D, Jansen J, van den Broek PHH, Forkink M,

et al. Uremic toxins inhibit renal metabolic capacity through interference with glucuronidation and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 1 janv 2013;1832(1):142-50.

76. Fondation du rein. Médicaments & Reins [En ligne]. 2019 [cité le 23 sept 2024]. Disponible sur : <https://fondation-du-rein.org/medicaments-reins/>

77. Groupe de travail de la société de néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 juill 2009;5(4):302-5.

78. Masson E. Lithiases médicamenteuses [En ligne]. 2020 [cité le 16 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1361244/lithiases-medicamenteuses>

79. Vaccination-info-service. Patient présentant une maladie rénale chronique [En ligne]. 2018 [cité le 23 sept 2024]. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-porteur-d-une-maladie-chronique/Patient-presentant-une-maladie-renale-chronique>

80. Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P et al. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse.* 31 août 2011;306(30):1621-9.

81. Hamdini L, Defrance F, Chetboun M, Kerr-Conte J, Frimat M, Pattou F, et al. Usage des gliflozines dans la maladie rénale chronique. *Presse Médicale Form.* 1 mai 2023;4(2):129-34.

82. Wikipédia. Phloridzine [En ligne]. 2022 [cité le 24 sept 2024]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phloridzine&oldid=196321254>

83. RFCRPV. Les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétique oral [En ligne]. 2020 [cité le 18 juill 2024]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/les-gliflozines-une-nouvelle-classe-dantidiabetique-oral/>

84. HAS. Avis de la commission de la transparence : empagliflozine, JARDIANCE, 10mg, 25mg, comprimé pelliculé. Réévaluation [En ligne]. 2020 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18623_JARDIANCE_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18623_EPI706.pdf

85. HAS. Avis de la commission de la transparence : empagliflozine/metformine SYNJARDY, 5mg/1000mg 12,5mg/1000mg, comprimé pelliculé. Première évaluation [En ligne]. 2020 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18678_SYNJARDY_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18678_EPI706.pdf

86. HAS. Avis de la commission de la transparence : canagliflozine, INVOKANA, 100mg, comprimé pelliculé. Réévaluation [En ligne]. 2020 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18344_INVOKANA_PIC_REEV_AvisDef_CT18344_EPI706.pdf

87. HAS. Avis de la commission de la transparence : dapagliflozine, FORXIGA, 10mg, comprimé pelliculé [En ligne]. 2020 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18815_FORXIGA_PIC_REEV_AvisDef_CT18815_EPI706.pdf

88. HAS. Avis de la commission de la transparence : dapagliflozine/metformine, XIDUO, 5mg/1000mg, comprimé pelliculé [En ligne]. 2020 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18813_XIDUO_PIC_REEV_AvisDef_CT18813_EPI706.pdf

89. EMA. Résumé des caractéristiques du produit : FORXIGA [En ligne]. 2024 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf

90. EMA. Résumé des caractéristiques du produit : JARDIANCE [En ligne]. 2024 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/health/documents/community->

register/2022/20220303155049/anx_155049_fr.pdf

91. EMA. Résumé des caractéristiques du produit : INVOKANA [En ligne]. 2024 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127004/anx_127004_fr.pdf
92. Scheen AJ. Dapagliflozine (Forxiga®) Inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2, nouvel agent anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege*.
93. Chen X, Hu P, Vaccaro N, Polidori D et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Canagliflozin in Healthy Chinese Subjects. *Clin Ther*. 1 juill 2015;37(7):1483-1492.e1.
94. Wikipédia. Empagliflozine. [En ligne]. 2023 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Empagliflozine&oldid=207887647>
95. Pruijm M, Beaud F, Humbert A et al. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse*. 25 févr 2015;463:488-92.
96. Prié D. Modifications d'activité des transporteurs rénaux du glucose : données moléculaires et pharmacologiques. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 janv 2015;9(1, Supplément 1):S3-9.
97. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
98. Coudert P. L'apport des gliflozines en thérapeutique. *Actual Pharm*. 1 juin 2023;62(627, Supplément):20-2.
99. Diévert F, Darmon P, Halimi JM et al. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT): *Néphrologie Thérapeutique*. 1 août 2023;19(4):251-77.
100. Vergès B. Mécanismes possibles des effets bénéfiques cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 1 déc 2019;11:S18-22.
101. Lechat P. Gliflozines : actions cardiovasculaires et rénales. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 1 mars 2021;2021(296):9-11.
102. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-30.
103. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. févr 2017;24(1):73.
104. Fédération Française des Diabétiques. Norme HbA1c | Hémoglobine Glyquée ou HbA1c | Taux de Bba1c [En ligne]. 2024 [cité le 2 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>
105. Fang HSA, Gao Q, Tan WY et al. The effect of oral diabetes medications on glycated haemoglobin (HbA1c) in Asians in primary care: a retrospective cohort real-world data study. *BMC Med*. 26 janv 2022;20:22.
106. Forte Marques AR, Jaafar J, de Kalbermatten B. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses. *Rev Med Suisse*. 3 juin 2015;477:1227-33.
107. Gariani DK. Antidiabétiques oraux : Quel(s) traitement(s) choisir ? [En ligne]. 2021 [cité le 2 sept 2024]. Disponible sur : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/colloques_MPR/2021/2021.05.05_antidiabetiques_kg.pdf
108. Iwata Y, Notsu S, Kawamura Y et al. The effect of dapagliflozin on uric acid excretion

- and serum uric acid level in advanced CKD. *Sci Rep*. 24 mars 2023;13(1):4849.
109. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. sept 2018;38(9):2207-16.
 110. Bechmann LE, Emanuelsson F, Nordestgaard BG et al. SGLT2-inhibition increases total, LDL, and HDL cholesterol and lowers triglycerides: Meta-analyses of 60 randomized trials, overall and by dose, ethnicity, and drug type. *Atherosclerosis*. 1 juill 2024;394:117236.
 111. Vergès B, Hadjadj S. Bénéfices cardiovasculaires et rénaux des inhibiteurs de SGLT2 : mécanismes de la protection. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mars 2019;13:S25-30.
 112. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH et al. Ketone Body Infusion With 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans : A Positron Emission Tomography Study. *J Am Heart Assoc*. 27 févr 2017;6(3):e005066.
 113. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit : a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 1 oct 2018;61(10):2108-17.
 114. Baveux X. Les gliflozines (iSGLT2) en réponse au risque d'insuffisance cardiaque chronique chez les patients diabétiques de type 2 [Thèse d'exercice]. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes ; 2023.
 115. Callegher B. Les gliflozines : profil pharmacologique et place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale [Thèse d'exercice]. Besançon, France : Université de Franche-Comté ; 2024.
 116. Vaccaro A. Déterminants cliniques de l'hyperactivité sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque [Thèse d'exercice]. Toulouse, France: Université de Toulouse; 2015.
 117. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 1 juin 2020;5(6):632-44.
 118. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. mars 2017;104:298-310.
 119. Angoulvant PD. Les inhibiteurs de SGLT2 : focus sur les bénéfices cardio-rénaux [En ligne]. 2023 [cité le 3 sept 2024]. Disponible sur : <https://diabeteetobesite.fr/les-inhibiteurs-de-sgl2-focus-sur-les-benefices-cardio-renaux/>
 120. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. juin 2019;21(6):1291-8.
 121. Aj S. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : *Rev Med Liege*. 5 sept 2023;195(34):E1159-E1160.
 122. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(7):3651.
 123. Godin-Ribuot PD. La filtration glomérulaire et sa régulation [En ligne]. 2011 [cité le 3 sept 2024]. Disponible sur : https://archives.uness.fr/sites/unf3s/media/paces/Grenoble_1112/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_p04/godin_ribuot_diane_p04.pdf
 124. Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia. *Eur J Clin Invest*. déc 2005;35 Suppl 3:66-74.
 125. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2020;105(4):e1056-63.
 126. Fédération Française des diabétiques. Diabète : Types de diabète | Qu'est-ce que le diabète ? [En ligne]. 2023 [cité le 3 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>
 127. Inserm. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. [En ligne]. 2017 [cité le 3

- sept 2024]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
128. Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète [En ligne]. 2021 [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
129. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Diabète [En ligne]. [cité le 4 sept 2024]. Diabète. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
130. HAS. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 [En ligne]. 2024 [cité le 3 déc 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2
131. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
132. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 1 janv 2021;44(Supplement_1):S73-84.
133. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. mai 2020;73(5):404.
134. HAS. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 [En ligne]. 2024 [cité le 3 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2
135. HAS. FORXIGA (dapagliflozine) [En ligne]. 2020 [cité le 3 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218350/fr/forxiga-dapagliflozine
136. EMA. Résumé des Caractéristiques du Produit : JARDIANCE [En ligne]. 2024 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170719138159/anx_138159_fr.pdf
137. Santé Publique France. Insuffisance cardiaque [En ligne]. 2019 [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
138. Abbott. Heart Failure Types and Left-Sided Heart Failure | Abbott Cardiovascular [En ligne]. 2024 [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.cardiovascular.abbott/fr/fr/patients/conditions/heart-failure-types.html>
139. Masson E. Gliflozines et insuffisance cardiaque [En ligne]. 2023 [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1590281/gliflozines-et-insuffisance-cardiaque>
140. HAS. Guide_parcours_de_soins_ic_ [En ligne]. 2014 [cité 4 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf
141. HAS [En ligne]. 2022 [cité 4 sept 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352200/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique
142. VIDAL. FORXIGA 10 mg cp pellic [En ligne]. 2024 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>
143. HAS. Avis de la commission de la transparence : FORXIGA, 10mg, comprimé pelliculé. Nouvelle indication : insuffisance cardiaque [En ligne]. 2021 [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18989_FORXIGA_PIC_EI_AvisDef_CT18989.pdf

144. HAS. Avis de la commission de la transparence : FORXIGA (dapagliflozine), 10mg, comprimé pelliculé. Nouvelle indication : maladie rénale chronique [En ligne]. 2022 [cité le 4 sept 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - maladie rénale chronique. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique
145. HAS. Avis de la commission de la transparence : JARDIANCE (empagliflozine), 10mg, comprimé pelliculé. Nouvelle indication : maladie rénale chronique. 2024 [En ligne]. 2024 [cité 4 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique
146. HAS. Avis de la commission de la transparence : INVOKANA (canagliflozine), 10mg, comprimé pelliculé. Nouvelle indication : maladie rénale chronique. 2020 [En ligne]. 2024 [cité le 4 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218337/fr/invokana-canagliflozine
147. Fédération Française des Diabétiques. Les gliflozines : qu'en est-il de ces antidiabétiques ? [En ligne]. 2023 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/les-gliflozines-quen-est-il-de-ces-antidiabetiques>
148. Cops J. NYSORA. Acidocétose diabétique euglycémique [En ligne]. 2023 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.nysora.com/fr/anesth%C3%A9sie/acidoc%C3%A9tose-diab%C3%A9tique-euglyc%C3%A9mique/>
149. Mizuno A, Lolachi S, Pernet A. Acidocétose euglycémique : une complication des inhibiteurs du SGLT2. Rev Médicale Suisse. 2017;13(565):1164-7.
150. CRPV. Lettre d'information-Numéro spécial gliflozine [En ligne]. 2022 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2022/04/lettre-dinfo-des-CRPV-n1-janvier-fevrier-mars-2022.pdf>
151. Centre de Pharmacovigilance. La canagliflozine (et les autres gliflozines) et le risque d'amputation au niveau des membres inférieurs [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur : https://www.cbip.be/fofia_pdfs/FR/P44F08E.pdf
152. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
153. VIDAL. JARDIANCE 10 mg cp pelliculé [En ligne]. 2024 [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-10-mg-cp-pellic-144138.html>
154. VIDAL. INVOKANA 100 mg cp pelliculé [En ligne]. 2024 [cité le 18 juill 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/invokana-100-mg-cp-pellic-136121.html>
155. Wiesli P, Majer S, Amrein I et al. Diabète et infections urogénitales sous inhibiteurs de SGLT2. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [En ligne]. 19 avr 2016 [cité le 6 sept 2024];16(16). Disponible sur : <https://doi.emh.ch/fms.2016.02616>
156. Maffei P, Bettini S, Busetto L et al. SGLT2 Inhibitors in the Management of Type 1 Diabetes (T1D): An Update on Current Evidence and Recommendations. Diabetes Metab Syndr Obes. 9 nov 2023;16:3579-98.
157. Soars MG, Petullo DM, Eckstein JA, Kasper SC, Wrighton SA. An assessment of udp-glucuronosyltransferase induction using primary human hepatocytes. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. janv 2004;32(1):140-8.
158. Federal Register. Guidance for industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes; Availability [En ligne]. 2008 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur : E8-30086.pdf.
159. Pressl-Wenger AR, Jornayvaz FR. Sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques. Rev Med Suisse. 1 juin 2016;521:1084-8.
160. EMA. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. [En ligne]. 2016 [cité le 6 sept 2024]. Disponible sur :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf

161. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 26 juin 2010;375(9733):2223-33.
162. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* oct 2010;33(10):2217-24.
163. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* juill 2014;37(7):1815-23.
164. Robert MPM. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques [En ligne]. 2021 [cité le 12 sept 2024]. Disponible sur : <https://pharma.univ-rennes.fr>
165. New England Journal of Medicine. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes [En ligne]. 2015 [cité le 18 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
166. New England Journal of Medicine. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes | [En ligne]. 2017 [cité le 18 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925>
167. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):347-57.
168. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet.* 5 janv 2019;393(10166):31-9.
169. New England Journal of Medicine. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [En ligne]. 2020 [cité le 22 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>
170. The EMPA-KIDNEY collaborative group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 11 janv 2023;388(2):117-27.
171. Diévert F, Darmon P, Halimi JM et al. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT): *Néphrologie Thérapeutique.* 1 août 2023;19(4):251-77.
172. KDIGO. Editorial Board. *Kidney Int.* avr 2024;105(4):A1.
173. Geng S, Li Y, Ge J et al. Nephroprotective effect of SGLT2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a real-world population-based cohort study. *Postgrad Med.* nov 2024;136(8):855-63.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

VIAL Garance

L'effet néphroprotecteur des gliflozines

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 120 p.

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale chronique (IRC) affecterait 7 % à 10 % de la population française. En l'absence de traitement, la dégradation de la fonction rénale conduit inévitablement au décès. Jusqu'à récemment, les traitements néphroprotecteurs se limitaient aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2, initialement développés dans le traitement du diabète de type 2, ont dernièrement suscité un intérêt croissant en raison de leurs bénéfices sur le système cardiovasculaire. L'interconnexion entre le cœur et les reins a alors ouvert la voie à de nouveaux essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation des gliflozines dans l'insuffisance rénale chronique. Ainsi, les études analysant la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine ont démontré qu'en complément d'un traitement standard par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, ces molécules ralentissaient la progression de l'insuffisance rénale chronique chez une certaine catégorie de patients. Cet effet néphroprotecteur a permis d'inclure les gliflozines dans la stratégie de prise en charge de cette maladie.

MOTS CLES :

Gliflozines, Insuffisance Rénale Chronique, Effet néphroprotecteur

JURY

M. BOURGUIGNON Laurent, PU-PH

M REVERCHON Jérémie, PH

M. ISSARTEL Jean-Luc, Pharmacien d'officine

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 15 janvier 2025

CONTACT

Directeur de thèse et tuteur pédagogique : laurent.bourguignon@univ-lyon1.fr