

Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 mai 2025

Par Louis TREMOUILLE

Né le 12 février 1998 à Tremblay-en-France

**Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 :
Lien entre une reprise précoce du traitement suite à une
hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë et le risque d'une
récidive.**

Thèse dirigée par le Dr Clément DANTHU et le Dr Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

M. le Pr Bertrand Courtioux, Université de Limoges	Président
M. le Dr Clément DANTHU, CHU de Limoges	Juge
Mme le Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Université de Limoges	Juge
Mme le Pr Fatouma TOURE, CHU de Limoges	Juge
Mme le Dr Inès CLUZEL-MARTINOT, Pharmacie du Palais	Juge



Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 mai 2025

Par Louis TREMOUILLE

Né le 12 février 1998 à Tremblay-en-France

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 : Lien entre une reprise précoce du traitement suite à une hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë et le risque d'une récidive.

Thèse dirigée par Dr Clément DANTHU et le Dr Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

M. le Pr Bertrand Courtioux, Université de Limoges	Président
M. le Dr Clément DANTHU, CHU de Limoges	Juge
Mme le Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Université de Limoges	Juge
Mme le Pr Fatouma TOURE, CHU de Limoges	Juge
Mme le Dr Inès CLUZEL-MARTINOT, Pharmacie du Palais	Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire



Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie et pharmacologie
------------------------------	------------------------------

Remerciements

A ma famille :

Papa, Maman, ces seuls mots ne sauraient résumer l'entièreté de ce que j'ai à vous dire. Depuis toujours, vous avez été là. Vous êtes, pour moi, l'incarnation même de la force. Cette force, j'en ai été témoin il y a maintenant plus de 20 ans et elle n'a jamais faibli. Vous étiez derrière moi et m'avez poussé dans les instants difficiles. Vous m'inspirez chaque jour et j'espère, à chaque instant, être à la hauteur des valeurs que vous m'avez transmises. Vous êtes mes modèles. La meilleure des récompenses est et a toujours été de vous voir émus de fierté. Moi aussi je suis fier, fier d'être votre fils. Je vous aime.

Laurie, ma sœur. Les mots doux, ce n'est pas vraiment notre fort. Mais les actes valent plus que les dires. Nous avons toujours été là l'un pour l'autre et avons su s'amuser et se soutenir toutes ces années. Même si tu as souvent pensé ne vivre que dans ma trainée, tu as su te créer ta propre route. Et quel parcours remarquable ! Tu es brillante. Tu es douce et généreuse. Je suis fier de toi. On se le dit rarement, même jamais. Je le pense chaque jour et profite de ces mots pour l'écrire. Je t'aime ma sœur.

Jihène, mon amour. Je te revois encore avec ce petit foulard vert. C'est ce jour-là que je t'ai découvert, que tu m'as partagé ton humour, ton rire, ta douceur, ton sourire et ton parfum vanille. Je suis tombé amoureux. Tu as su me soutenir, à travers les confinements, les séries de soulevé de terre, les partiels, les moments difficiles. Mais tu m'as surtout rendu heureux. Au quotidien, dans notre maison qui nous fait tant rêver, avec nos deux petits monstres **Skadi** et **Toojeo** qui nous comblent de bonheur tous les jours. Nous avons voyagé, d'abord en Alsace, où l'on a apprécié la cuisine locale et le chocolat ! Nous rêvions du soleil et c'est en Crète que nous avons passé une semaine inoubliable, pleine de salades, de gyros et de feta ! Et même pas de coups de soleil, c'est un exploit (surtout pour moi) ! Nous avons aussi visité l'anglophonie à travers Londres et New-York, mais aussi le grand nord(végien), froid et apaisant. Nous partageons les mêmes envies et je suis sûr que nous ferons encore beaucoup de voyages aussi fantastiques que ceux-là ! Nous avons tout vécu ensemble, jusqu'à cette soutenance que l'on passe le même jour ! Chaque jour à tes côtés est meilleur que les précédents et c'est durant ces jours que je t'ai vu devenir la professionnelle que tu es aujourd'hui. Je suis fier de toi. Je suis admiratif de ta façon à tout gérer en même temps avec le plus grand des sourires. Nous nous sommes pacés, la prochaine étape, nous la connaissons tous les deux et je m'en réjouis d'avance. Car tu es celle que j'aime, que j'aimerais toujours, que je chérirais toute ma vie. Je t'aime plus que tout ma vahiné.

Des gros bisous à tes parents **Soraya** et **Rachid** qui ont toujours été présents pour nous et dont la gentillesse est pleine ! Un clin d'œil à ton frère **Samy** et ta sœur **Lina**, je suis toujours content de partager des moments avec vous tous !

Papi et mamie, même si vous ne pouvez pas assister à ce moment, je sais que j'ai tout votre soutien. Depuis tout petit, j'ai toujours passé de très bons moments avec vous, que ce soit pour planter les patates, nourrir les vaches et les moutons, faire la soupe, manger la tarte des vieux ou les pralines de l'épicier. Même si la distance est plus grande depuis que je suis à Limoges, je veux que vous sachiez que vous comptez énormément pour moi. Je vous fais des gros bisous, je vous aime.

Aux membres de mon jury :

Clément, tu le sais déjà, mais je tenais à te remercier pour avoir accepté de co-diriger ma thèse et pour le travail que tu as fait. Tu m'avais déjà donné de ton temps pour m'initier à la critique d'articles lors de mon stage hospitalier réalisé dans le service. Tu as continué à m'apprendre durant ces 3 ans avec une très grande pédagogie et une extrême gentillesse. Sans toi, ce projet de thèse n'aurait jamais pu voir le jour et tu as effectué un travail colossal pour m'aider à réaliser un travail pour lequel je n'avais que de vagues rudiments. C'est très amicalement que j'espère que nous garderons contact même si tu risques de manquer de temps à partir de juin. Encore merci et je te souhaite le meilleur pour la suite des événements !

Madame **Françoise Marre-Fournier**, vous étiez ma référente lors de mon stage de fin d'études. C'est là que vous avez accepté de vous lancer dans la direction de ma thèse même si vous aviez déjà de quoi bien vous occuper. Vous avez toujours été une bonne oreille et de très bons conseils. J'espère avoir fait honneur à votre rigueur concernant la rédaction de cette thèse. Même si les derniers moments n'ont pas été faciles pour vous, vous avez su rester disponible et je ne saurais que vous en remercier. Je vous souhaite les meilleures choses possibles pour la suite.

Monsieur **Bertrand Courtioux**, je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury. Vous avez toujours su être à l'écoute des étudiants et vous faites preuve d'une véritable sympathie à leur égard.

Madame **Fatouma Touré**, je souhaite vous remercier d'avoir pris le temps d'assister à ma soutenance. Dès lors de mon passage dans le service de néphrologie pour mon stage de 5^{ème} année, vous vous êtes montrée bienveillante à mon égard et m'avez mis très à l'aise. J'espère que ce travail contribuera à aider le service de néphrologie du CHU de Limoges.

A mes collègues du Palais :

Inès, je suis très reconnaissant de la proposition de venir travailler avec toi il y a presque 3 ans. Je te remercie pour ta gentillesse au quotidien ainsi que la liberté et la confiance que tu m'accordes. Cela me tenait à cœur que tu puisses être là pour ma soutenance et le fait que tu fasses partie de mon jury a obligé cela. J'espère que le stress n'aura pas raison de toi !

Amandine, merci d'être la super collègue que tu es ! Saches que j'apprécie beaucoup exercer avec toi et j'espère partager encore beaucoup de petits déj' et d'histoires rocambolesques !

A mes collègues de Beaune :

Camille, j'ai appris à te connaître lors de mes remplacements à « Bône ». Tu es bienveillante et les discussions qu'elles soient personnelles ou professionnelles sont toujours réfléchies et parfois (surtout) drôles ! J'espère que nous pourrons à nouveau travailler ensemble car je pense que nous partageons une vision plutôt proche de notre exercice. Je suis très content que tu aies rencontré **Arthur** ! Il est toujours d'accord pour boire un coup et en plus il adore les Lego, que demander de mieux !

Mireille, tu es un petit soleil. Tu es gentille et d'une grande sagesse ! Tu m'as fait confiance dès les premiers instants, et cela m'a touché et rassuré. Tu es une tata pour toute l'équipe et tu as toujours des anecdotes à raconter. On ne s'ennuie jamais avec toi ! PS : j'attends toujours mon gâteau tant promis !

Marjo, tu es toujours souriante et c'est très agréable de travailler avec toi. J'espère que tu réussiras à nous rejoindre l'an prochain ! Le chemin est escarpé mais cela vaut le coup !

A mes anciennes collègues de Vanteaux :

Maylis et **Sybille**, vous avez été, dès le début de mes études, des mentors et un soutien indéfectible. Votre bonne humeur et votre enthousiasme étaient un plaisir au quotidien. J'admire les mamans et professionnelles que vous êtes et j'espère que vos projets se concrétiseront comme vous le souhaitez ! En attendant, on pourra continuer à prendre l'apéro et à sortir au Zinc !

Séverine, marathonnienne à tes heures perdues, tu as rejoint l'équipe un peu plus tard mais j'ai tout de suite trouvé en toi une professionnelle hors pair mais aussi une amie pour qui la défaite au squash ne fait pas peur ! J'espère pouvoir bientôt assister à ton mariage tant attendu et enfin rencontrer Maxime ! **Lucie**, **Sofia**, d'une gentillesse sans pareil, j'ai apprécié travailler avec vous, même si la passe Covid n'a pas été de tout repos ! Je sais que nous nous reverrons souvent autour d'une bonne table !

A mes amis :

Thibaud, mon ami de toujours. Il y a 10 ans nous nous rencontrions pour la première fois. On a vécu notre première année ensemble et déjà à ce moment-là on savait qu'on se suivrait quelques temps ! Ensemble, on a tout fait. On a partagé une année associative ensemble, qui même si la fin fut un peu rude, a été une des années où je me suis le plus éclaté. On savait s'amuser et je pense qu'on a su rendre vivants tous les événements qu'on a organisés (surtout le Beaufbecue). Tu as eu la chance (que dis-je l'honneur!) de trouver Laurie sur ton chemin et elle a aussi beaucoup de chance de t'avoir. Cela fait déjà quelques années que vous partagez vos vies et on a hâte de voir la suite ! On s'est bien marré durant toutes ces années et je sais que ça durera. Après cette thèse, ce sera enfin le temps de la LIBER-THÉ.

Paulo, mon colloc'. Je me souviens de ta bonne humeur et de ce ton humoristique que tu avais lors des partiels de PACES. C'est en pharma qu'on s'est découvert, au point de monter notre propre groupe de musique, les « Frérots de la pharma ». On partage cette passion pour la dégustation d'un houblon de qualité et quand on est tous les deux, on sait profiter de l'improvisation la plus totale. On a toujours pu compter l'un sur l'autre, et malgré la distance on a toujours trouvé du temps pour se voir et se raconter nos vies. Tu as rencontré **Emma**, qui soit dit en passant est formidable et a l'air de bien te comprendre. Je vous souhaite le meilleur. Merci mon Paulo pour toutes ces belles années.

Alex, cher confrère et cher ami. J'ai toujours apprécié exercer avec toi. Déjà lorsque tu étais étudiant, ta curiosité laissait paraître ton implication et ton intérêt pour notre art. Même si tu me présentes comme un mentor (à quand le vouvoiement ?), tu sais te poser les bonnes questions par toi-même et cela ne peut que te faire avancer. On n'a pas fini de boire une dizaine de cafés d'affilée et de débattre sur tout et son contraire ! Reste comme tu es. Des bisous à **Marie** et à **Voltaire** !

Florian, on a partagé beaucoup de choses, des WEI, des WESS et beaucoup d'AG ! Notre victoire à Nancy restera mémorable ! Notre année associative m'a beaucoup marqué, c'est là que nous nous sommes le plus rapprochés. Tu as été un excellent président de corpo et surtout un ami à l'écoute. J'ai hâte d'assister à votre mariage avec **Maina**. Vous êtes trop beaux tous les deux et je vous souhaite le meilleur pour les années (que dis-je les décennies) à venir !

Juliette, ma Juju. Depuis la troisième année (ta première, je veux dire), nous nous suivons. Tu es une amie comme on en a rarement et sur laquelle je sais que je peux compter. Même si tu es maintenant résidente à temps plein de Mimizan, cette amitié ne flanche pas le moins du monde. On a partagé beaucoup de choses, que ce soit le lundi à V&B ou bien les longues sessions de jeu et je sais que ce n'est que le début. Je ne te serais jamais assez reconnaissant de m'avoir emmené à Bordeaux cette fois-là. Grâce à toi, j'ai pu rencontrer la belle bande de loulous.

Louis alias le Chabito, on s'est rencontré au cours de ce premier week-end à Bordeaux. Depuis, on a fait un certain nombre de soirées et de week-ends qui nous ont bien rapprochés. Partenaires Basic-Fit le jour et metteur d'ambiance micro la nuit, on a vécu moult aventures et le meilleur reste à venir. Tu as été un soutien dans les moments difficiles, mais surtout un ami avec lequel on peut rigoler de tout.

Guilhem, notre première rencontre s'est faite dans la ville lumière, Limoges. Ce soir-là tu nous as préparé des viennoiseries du tonnerre au milieu de la nuit. On n'en attendait pas moins d'un boulanger ! Après ça, on a exploré le fin fond des mines comme les hauteurs des montagnes enneigées. La simplicité et le sourire sont les maîtres mots qui font que l'on s'entend si bien. Et si tu te lasses de Paris, tu pourras toujours revenir boire la savoureuse eau de Limoges.

Andony, je sais que si tu avais pu, tu serais venu avec plaisir ! (Après un aller-retour, Saint-Martin – Limoges ça se fait rapidement mais bon). Tu es un ami en or et j'ai hâte de venir vous voir Agathe, ton petit Abel et toi en fin d'année ! Prépare le maillot et les cocktails !

Malik, encore un marathonien de talent et surtout un pote avec qui on peut bien se marrer ! Tu as l'air de grandement t'épanouir avec **Clémence** (et vous êtes trop mignons!). J'espère que vous pourrez réaliser vos projets comme vous le souhaitez (surtout le potit chien !).

Louis, monsieur Bramard, j'espère que nous aurons l'occasion d'ouvrir notre projet de restaurant à croque-monsieur. ». Je pense encore que ce serait une merveilleuse idée ! On l'appellera « BAAAABYYYYY. À chaque fois que l'on se voit, on sait s'amuser et cet été ne manquera pas à la règle !

Alex, tu as enfin pu visiter la ville lumière et j'espère que tu pourras revenir pour cette occasion ! On ne manquera pas d'occasions pour encore passer de bons moments surtout pour la DÉMOCRATIE !

Franck, on a toujours partagé d'excellents moments ensemble ! Chacun des moments qu'on a passés ensemble était plus qu'hilarant ! De l'elliptique à 3 heures du matin en écoutant du Boostee ou du Taïro : je n'ai qu'une chose à dire : « C'est un truc de malade!! ».

A Pilie et Milie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

A

ADH : hormone antidiurétique

aGLP-1 : analogues des récepteurs Glucagon-Like-Peptide 1

AINS : antiinflammatoire non stéroïdien

ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

ASC : aire sous la courbe

AVC : accident vasculaire cérébral

B

C

CHU : centre hospitalier universitaire

Cmax : concentration maximale

CNAM : caisse nationale d'assurance maladie

CYP : cytochrome

D

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

DPR : débit plasmatique rénal

DT2 : diabète de type 2

E

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

eGFR : estimated glomerular filtration rate

EMA : agence européenne du médicament

EPO : érythropoïétine

ETP : éducation thérapeutique du patient

F

FA : fibrillation atriale

FC : fréquence cardiaque

FDA : food and drug administration

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

G

GLUT : fransporteur de glucose

H

HAS : haute autorité de santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

I

IC : insuffisance cardiaque

ICS : insuffisance cardiaque symptomatique

iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptylpeptidase-4

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IH : insuffisance hépatique

IM : infarctus du myocarde

IMC : indice de masse corporelle

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRAF : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

IRC : insuffisance rénale chronique

iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

iSRA : inhibiteur du système rénine-angiotensine

iSRAA : inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone

J

K

K-DIGO : kidney disease : improving global outcomes

L

M

MRC : maladie rénale chronique

MTMV : modifications thérapeutiques du mode de vie

N

NTA : nécrose tubulaire aiguë

NTIA : néphrite tubulo interstitielle aiguë

NYHA : New York heart association

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

P

pH : potentiel hydrogène

PMSI : programme de médicalisation des systèmes de l'information

Q

R

RAC : rapport albuminurie/créatininurie

S

SGLT2 : cotransporteur glucose-sodium de type 2

SRA : système rénine-angiotensine

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

STSS : stratégie de transformation du système de santé

SU : sulfamides hypoglycémifiants

T

TCD : tube contourné distal

TCP : tube contourné proximal

U

V

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

W

Y

YLD : years of life with disability

YLL : years of life lost

Z

Table des matières

Introduction	21
I. Epidémiologie.....	23
I.1. Les modalités de calcul de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité	23
I.2. La maladie rénale chronique	24
I.2.1. Contexte mondial	24
I.2.2. Situation en France	25
II. Physiologie du rein	26
II.1. Anatomie rénale.....	26
II.1.1. Morphologie rénale.....	26
II.1.2. Vascularisation rénale	27
II.1.3. Le néphron	27
II.1.4. L'appareil extra glomérulaire	28
II.2. Physiologie rénale.....	29
II.2.1. La filtration glomérulaire	29
II.2.1.1. Autorégulation du débit de filtration glomérulaire.....	30
II.2.1.2. Régulation par le système rénine-angiotensine-aldostérone	31
II.2.2. La sécrétion et réabsorption tubulaire.....	32
II.2.2.1. Le Tube Contourné Proximal (TCP)	32
II.2.2.2. L'anse de Henlé	33
II.2.2.3. Le Tube Contourné Distal (TCD).....	33
II.2.2.4. Le canal collecteur	34
II.2.2.5. Réabsorption spécifique du glucose.....	35
III. Les insuffisances rénales	37
III.1. L'insuffisance rénale aiguë.....	37
III.1.1. Définition	37
III.1.2. Classification de l'insuffisance rénale aiguë.....	37
III.1.3. Étiologies.....	38
III.1.3.1. Lésion pré-rénale ou IRA dite « fonctionnelle »	39
III.1.3.2. Lésions rénales ou IRA dites « organiques »	39
III.1.3.3. Lésion post-rénale ou IRA dite « obstructive »	40
III.2. Maladie rénale chronique et insuffisance rénale chronique	41
III.2.1. Définition	41
III.2.2. Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe).....	41
III.2.2.1. La formule CKD-EPI (2009)	41
III.2.2.2. La formule MDRD simplifiée (2006).....	42
III.2.2.3. La formule Cockcroft et Gault (1976).....	42
III.2.2.4. Cas particuliers d'estimation du débit de filtration glomérulaire	42
III.2.3. Evaluation des anomalies urinaires	43
III.2.4. Classification des stades de la maladie rénale chronique et des insuffisances rénales chroniques	43
III.2.5. Étiologies de la MRC	45
III.2.6. Complications de la MRC	46
III.2.6.1. Insuffisance rénale chronique terminale	46

III.3. La néphroprotection	48
III.3.1. Les règles hygiéno-diététiques	48
III.3.2. La tension artérielle et la protéinurie	49
III.3.2.1. Intérêt des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	49
III.3.3. Limiter l'exposition aux produits néphrotoxiques	50
III.3.4. La vaccination	51
III.3.5. Rôle du pharmacien dans le parcours de soin	51
IV. Les iSGLT2 ou « gliflozines »	52
IV.1. Historique	52
IV.2. Pharmacocinétique	53
IV.2.1. Absorption	53
IV.2.2. Distribution	53
IV.2.3. Biotransformation	54
IV.2.4. Élimination	54
IV.2.5. Variabilités pour les populations particulières	54
IV.2.5.1. Insuffisance rénale	54
IV.2.5.2. Insuffisance hépatique	55
IV.2.5.3. Autres variabilités	56
IV.3. Pharmacodynamie	57
IV.3.1. Mécanisme d'action	57
IV.4. Les diverses indications	58
IV.4.1. Le diabète de type 2	58
IV.4.1.1. Recommandations générales	58
IV.4.1.2. Usages des iSGLT2	58
IV.4.2. La maladie rénale chronique	59
IV.4.2.1. Action des iSGLT2 sur la maladie rénale chronique	59
IV.4.2.2. Intérêts des iSGLT2 dans la MRC	60
IV.4.2.2.1. Réduction de la progression de la MRC	60
IV.4.2.2.1.1. EMPA-KIDNEY	60
IV.4.2.2.1.2. DAPA-CKD	61
IV.4.2.2.2. Réduction du risque d'IRA, de la mortalité cardiovasculaire et autres bénéfices des iSGLT2	62
IV.4.2.3. Usages des iSGLT2	63
IV.4.3. Usage des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque	64
IV.5. Posologie et modalités d'administration	65
IV.6. Les effets indésirables fréquents	66
IV.6.1. Hypoglycémie	66
IV.6.2. Les infections urinaires et génitales	67
IV.6.3. Déplétion volumique	67
IV.6.4. Acidocétose diabétique	68
IV.6.5. Gangrène de Fournier	68
IV.7. Interactions médicamenteuses	69
IV.7.1. Les diurétiques	69
IV.7.2. Les insulines et les sécrétagogues d'insuline	69
IV.7.3. Les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	69
V. Problématique	70

Etude.....	72
Description de la gestion des iSGLT2 au cours d'hospitalisation pour IRA au sein du service de néphrologie de Limoges	73
Introduction.....	73
Matériel et Méthode	74
Population d'étude.....	74
Données recueillies	74
Critères d'évaluation.....	75
Analyses statistiques.....	75
Résultats.....	76
Caractéristiques de la population	76
Suivi	80
Résultats des rapports de risque.....	82
Discussion	84
Conclusion	86
Références bibliographiques	87
Annexes	94
Serment De Galien.....	109

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation de la méthode de calcul des années de vies perdues (DALY) en cumulant les années de vies avec handicap ou maladie (YLD) et les années de vies perdues liées à un décès précoce (YLL)	23
Figure 2 : Valeur absolue (A) et taux (B) des années de vies en bonne santé perdues liées à la maladie rénale chronique en fonction de l'âge et en représentant la proportion de chaque étiologie.....	24
Figure 3 : Schéma morphologique du rein.....	26
Figure 4 : Schéma d'un néphron : appareils glomérulaire et tubulaire	27
Figure 5 : Diagramme structurel complet d'un glomérule rénal	28
Figure 6 : Schéma représentant l'hémodynamie glomérulaire	30
Figure 7 : Schéma représentant le système rénine-angiotensine-aldostérone, son activité sur le système rénal et vasculaire et l'impact sur les variations de la pression artérielle.....	31
Figure 8 ; Schéma des processus de réabsorption dans le TCP	32
Figure 9 : Schéma de la réabsorption ionique dans l'anse large ascendante de Henlé.....	33
Figure 10 : Schéma de la réabsorption ionique dans le tube contourné distal	34
Figure 11. Réabsorption rénale du glucose dans le tubule proximal chez le sujet non diabétique en conditions physiologiques.....	35
Figure 12 : Mécanisme du transport de glucose SGLT2/GLUT2 dans le segment S1 du tubule proximal et SGLT1/GLUT1 dans le segment S3 du tubule proximal.....	36
Figure 13 : Epidémiologie hospitalière des étiologies de l'insuffisance rénale aiguë.....	38
Figure 14 : Proportions des maladies rénales initiales conduisant à une insuffisance rénale chronique terminale en 2022 en France	45
Figure 15 : Représentation de la méthode de dialyse péritonéale	47
Figure 16 : Représentation simplifiée de l'hémodialyse	47
Figure 17 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et sites d'action des IEC et des ARA II.....	49
Figure 18 : Réabsorption rénale du glucose en présence d'une inhibition complète du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	57
Figure 19 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dans la néphroprotection.....	59
Figure 20 : Comparaison de la progression de la maladie rénale ou des décès d'une cause cardiovasculaire entre les patients traités par empagliflozine et ceux par placebo sur 2,5 ans durant l'essai EMPA-KIDNEY	60
Figure 21 : Représentation des principaux résultats de l'étude DAPA-CKD.....	61
Figure 22 : Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.....	64

Figure 23 : Diagramme suggérant les différents mécanismes des iSGLT2 sur une insuffisance rénale aiguë.....	71
Figure 24 : Organigramme de sélection de la population définitive	76

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères de classification par stade des lésions rénales aiguës selon les K-DIGO 2012	38
Tableau 2 : Classification des stades de la maladie rénale et le risque de progression de l'atteinte rénale chronique en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique et du stade d'albuminurie selon le K-DIGO 2012 actualisé en 2024	44
Tableau 3 : Augmentation des Cmax plasmatiques et des ASC moyennes en fonction du grade d'insuffisance hépatique (classification Child-Pugh) par rapport à un sujet sain	55
Tableau 4 : Potentiel impact pharmacocinétique de la dapagliflozine, de l'empagliflozine et de la canagliflozine en fonction des variabilités inter populations	56
Tableau 5 : Visualisation de la possibilité d'usage des gliflozines en fonction du stade d'évolution de la maladie rénale chronique, du débit de filtration glomérulaire estimé et du rapport albuminurie/créatininurie	63
Tableau 6 : Posologie des iSGLT2 commercialisées en France en fonction de leurs indications au 1 juillet 2024 et la variation de dose en fonction des particularités de population.....	65
Tableau 7 : Recommandations afin de prévenir le risque d'hypoglycémie causé par les insulines ou les sécrétagogues d'insuline (sulfamide ou glinide) s'ils font partie de la prise en charge initiale	66
Tableau 8 : Classement des interactions pharmacologiques et leurs mécanismes vis à vis des gliflozines par niveau de gravité ainsi que la conduite à tenir	69
Tableau 9 : Caractéristiques initiales de la population totale et des deux sous-groupes	78
Tableau 10 : Caractéristiques initiales de la population totale et des deux sous-groupes (suite 1)	79
Tableau 11 : Caractéristiques initiales de la population totale et des deux sous-groupes (suite 2)	80
Tableau 12 : Caractéristiques concernant la reprise des iSGLT2 et des ARA II / IEC en sortie d'hospitalisation.....	81
Tableau 13 : Recueil concernant l'apparition d'évènements durant le suivi.....	81
Tableau 14 : Risque d'apparition d'une récurrence d'IRA	82
Tableau 15 : Risque d'apparition du critère composite (Evènements cardiovasculaires, décompensation cardiaque, décès)	83

Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) est une pathologie dont les enjeux mondiaux de santé publique sont d'actualité et d'une grande importance. Sa fréquence est telle qu'elle est même considérée comme une épidémie par certains épidémiologistes. En 2017, sa prévalence est estimée à 9,1 % de la population mondiale [8,5-9,8 IC95 %] ce qui équivaut à près de 700 millions de patients. La MRC est dans la plupart des cas engendrée par l'hypertension artérielle et le diabète. Les conséquences de cette atteinte rénale chronique sont nombreuses et graves. On peut citer l'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires, d'handicap ou de mortalité cardiovasculaire ou non (1).

La prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques est un important enjeu des pouvoirs publics. Une surveillance épidémiologique est réalisée constamment en France et donne lieu à la publication des rapports REIN chaque année. La prise en charge de la MRC est incluse dans la stratégie de transformation du système de santé (STSS) préparant « ma santé 2022 » et conduite par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam). Cette volonté se traduit par l'actualisation du « Guide du parcours de soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte » en juillet 2021 puis en septembre 2023 (2).

Outre les mesures thérapeutiques spécifiques de chacune des étiologies de la maladie rénale, la prise en charge thérapeutique repose sur la néphroprotection pour retarder l'évolution de la MRC vers un traitement de suppléance (2). Celle-ci repose sur les mesures hygiéno-diététiques. À cela s'ajoute la bonne utilisation des différentes molécules pharmacologiques, pouvant induire une baisse de la fonction rénale. Le pharmacien joue un rôle majeur de prévention face aux prises de médicaments néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont largement utilisés car accessibles en automédication. Ce rôle est aussi présent lors de l'analyse pharmaceutique d'une prescription car la connaissance de l'état de la fonction rénale du patient permet d'approfondir son champ d'étude.

Un traitement pharmacologique est indiqué afin d'atteindre les valeurs cibles notamment en ce qui concerne la pression artérielle et l'albuminurie. C'est ici que les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) jouent leurs rôles antihypertenseur et néphroprotecteur. Plus récemment, les études EMPA-KIDNEY et DAPA-CKD ont validé l'intérêt d'une nouvelle classe thérapeutique dans le cadre de la néphroprotection. Depuis, les gliflozines ou inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type II (iSGLT2) sont recommandés en association aux bloqueurs du SRAA en présence d'une micro-albuminurie et d'un DFG_e < 90 ml/min/1,73 m² ou lorsque le DFG_e < 45 ml/min/1,73 m² (2).

Cependant, ces traitements néphroprotecteurs ont un effet hémodynamique rénal exposant les patients traités à des insuffisances rénales aiguës lors de situations hypovolémiques. Ainsi, dans la quasi-totalité des cas, les IEC et les ARA II sont interrompus pour faciliter une meilleure récupération de la fonction rénale. Leur reprise est souvent planifiée en ville lorsque la fonction rénale est rétablie.

Il est donc légitime de se poser la question d'un éventuel surrisque d'évènements cardiovasculaires ou d'une surmortalité liée à une reprise plus tardive des IEC ou ARA II. C'est d'ailleurs ce qu'une étude publiée par Janse RJ *et al* a mis en avant en 2022 en concluant qu'une reprise tardive de ces traitements expose à un risque accru de décès, d'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (3).

L'objectif de ce travail est de décrire les pratiques de la gestion des iSGLT2 en « vie réelle » lors d'une hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë dans le service de néphrologie du CHU de Limoges.

I. Epidémiologie

I.1. Les modalités de calcul de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité

La définition de la méthode de calcul et des caractéristiques de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité est nécessaire afin d'apprécier au mieux les valeurs citées plus loin.

L'espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI) ou Disability Adjusted Life Years (DALY) est un outil de mesure utilisé par l'OMS pour évaluer le niveau de santé d'une population. Les DALY déterminent donc le total des années perdues par rapport à l'espérance de vie. Le calcul se fait en cumulant les années dites « perdues » du fait d'une maladie, d'un handicap (en anglais Years Lived with Disability (YLD)) ou d'une mort précoce (Years of Life Lost (YLL)) (4). Selon l'OMS, « une DALY représente la perte de l'équivalent d'une année en pleine santé » (4).

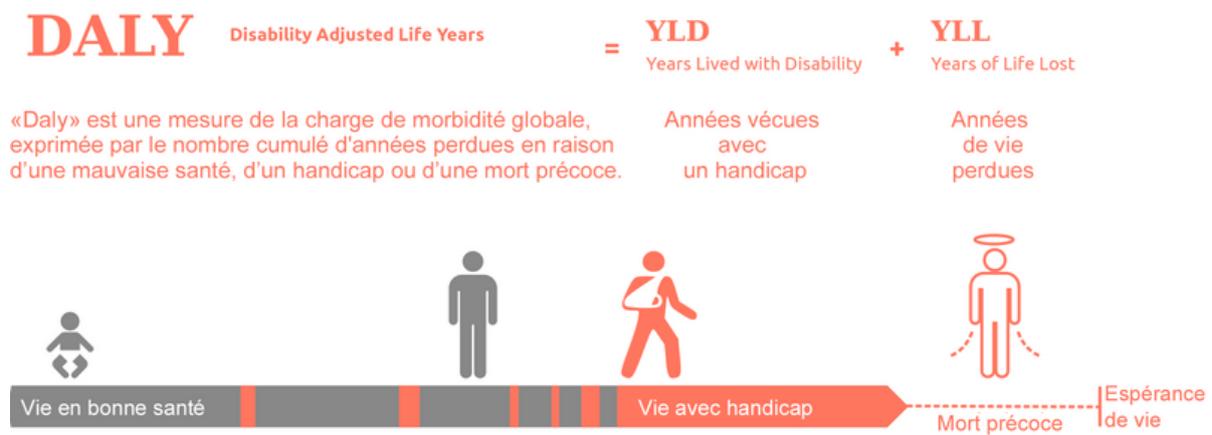


Figure 1 : Représentation de la méthode de calcul des années de vies perdues (DALY) en cumulant les années de vies avec handicap ou maladie (YLD) et les années de vies perdues liées à un décès précoce (YLL)

Source : Lamiot. Infographic for DALY Disability adjusted life year, 2012.

I.2. La maladie rénale chronique

I.2.1. Contexte mondial

Selon une analyse de la collaboration du Global Burden of Disease sur les maladies rénales chroniques, en 2017, la prévalence mondiale de la MRC tous stades confondus était estimée à 9,1 % (environ 697,5 millions de cas) soit une augmentation d'environ 30 % en près de 30 ans (1). Une augmentation du nombre absolu d'années de vies perdues en bonne santé (DALY) est observée depuis 1990. En revanche, la répartition de la maladie rénale chronique dans les classes d'âge reste globalement la même entre 1990 et 2017.

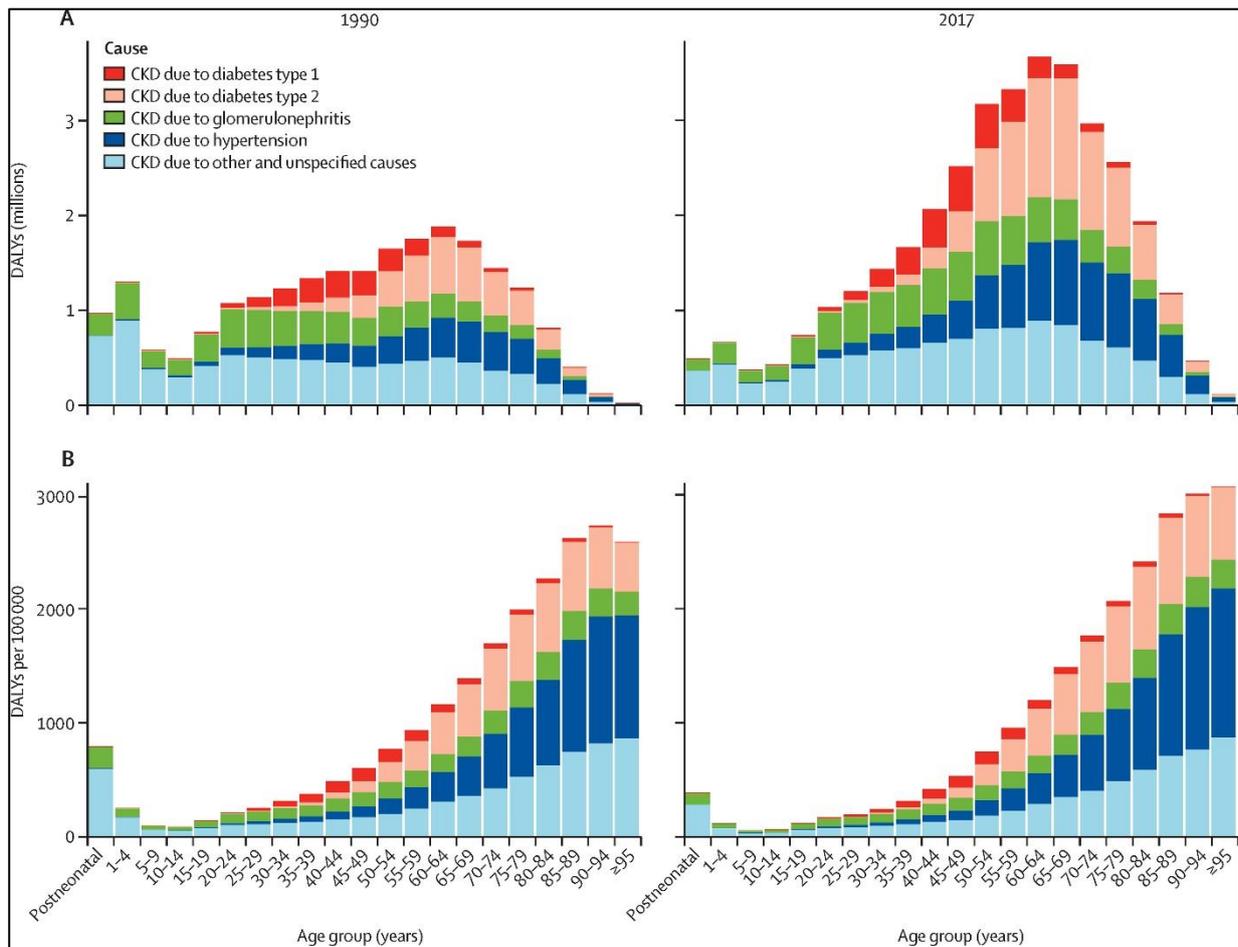


Figure 2 : Valeur absolue (A) et taux (B) des années de vies en bonne santé perdues liées à la maladie rénale chronique en fonction de l'âge et en représentant la proportion de chaque étiologie DALY : années de vie corrigées de l'incapacité. CKD : maladie rénale chronique

Source : Bikbov Boris *et al.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2017, 2020

Un article de *Foreman et al* publié dans *The Lancet* en 2018, met en avant cette progression (5). En 2017, la MRC a entraîné la perte de 35,8 millions d'années de vie en bonne santé (DALY) dans le monde dont environ 30 % liées à la néphropathie diabétique. Près de 80% de ces 35,8 millions sont des années de vies perdues dues à une mort précoce (YLL).

Ces chiffres placent la maladie rénale chronique en 16^e position dans le classement des plus grandes causes mondiales de pertes d'années de vie dues à une mort précoce (YLL). En 2040, la prévision donne à la MRC une 5^e position dans ce classement avec plus de 52 millions d'années de vies perdues liées à une mort précoce. Près de la moitié de ces YLL sont liées à la néphropathie diabétique (Annexe 1) (5).

Il a été attribué à la maladie rénale chronique entre 1,2 et 1,3 millions de décès dans le monde au cours de l'année 2017. Cette mortalité tous âges confondus a augmenté de près de 40% depuis 1990 même si la mortalité standardisée selon l'âge n'a pas subi de modifications significatives (1).

I.2.2. Situation en France

L'état des lieux de la maladie rénale chronique tous stades confondus n'est pas clairement établi. Même si certaines estimations de la prévalence de la MRC dans la population française sont de l'ordre de 7 à 10 % (6), les informations restent peu nombreuses.

Cependant, certaines données ressortent comme celles extraites des rapports du réseau épidémiologique et information en néphrologie (REIN), notamment en ce qui concerne les patients en insuffisance rénale terminale. En décembre 2022, le territoire français comptait 93 084 patients traités pour une insuffisance rénale chronique terminale. Environ 55 % d'entre eux étaient en dialyse et les 45% restants étaient porteurs d'un greffon. Cette année-là, environ 11 000 nouveaux patients ont présenté une IRC terminale et environ 10 000 des patients déjà traités sont décédés (7).

Un article paru en 2021 tente d'évaluer la prévalence de la maladie rénale chronique chez l'adulte en France mais seulement dans les stades 3 à 5 et sans traitement de suppléance. Olié *et al* estiment une prévalence des stades de l'insuffisance rénale chronique à environ 2 % de la population âgée entre 18 et 74 ans. Cela représente environ 1,6 millions de personnes (8). Les rédacteurs n'oublient pas de préciser l'importance d'un dépistage précoce afin d'instaurer au plus vite des mesures préventives pharmacologiques ou non. Les informations sur les stades plus précoces (stades 1 et 2) sont quasiment absentes mais un recueil de données par l'Inserm est en cours depuis 2021 pour obtenir une vue globale de la maladie rénale en France (9).

II. Physiologie du rein

II.1. Anatomie rénale

II.1.1. Morphologie rénale

Les reins sont deux organes caractérisés par leur forme en haricot d'environ 12 cm de haut, répartis de part et d'autre de la colonne vertébrale. Ils se situent entre la 11^e vertèbre thoracique et la 3^e vertèbre lombaire, mais ne sont pas parfaitement symétriques, le rein gauche étant légèrement plus haut du fait de la présence du foie (10,11).

Chaque rein se situe dans sa « loge rénale » délimitée par la capsule externe. La capsule interne est adhérente au parenchyme rénal. C'est dans ce parenchyme rénal que vont se situer les unités fonctionnelles du rein appelées néphrons. Ces unités sont au nombre d'1 à 1,4 millions par rein (10,11).

Le parenchyme rénal s'organise avec une partie centrale médullaire entourée d'une partie corticale plus en périphérie.

La partie médullaire est constituée des Pyramides de Malpighi, dont le sommet interne forme la papille qui s'insère dans un calice. Cela permet la sécrétion de l'urine à travers le bassinnet puis l'uretère (10,11).

La partie corticale quant à elle, comprend les corpuscules de Malpighi. A leur base, les pyramides de Malpighi sont prolongées par les pyramides de Ferrein. La corticale se prolonge entre les pyramides de Malpighi en formant les colonnes de Bertin (10–12).

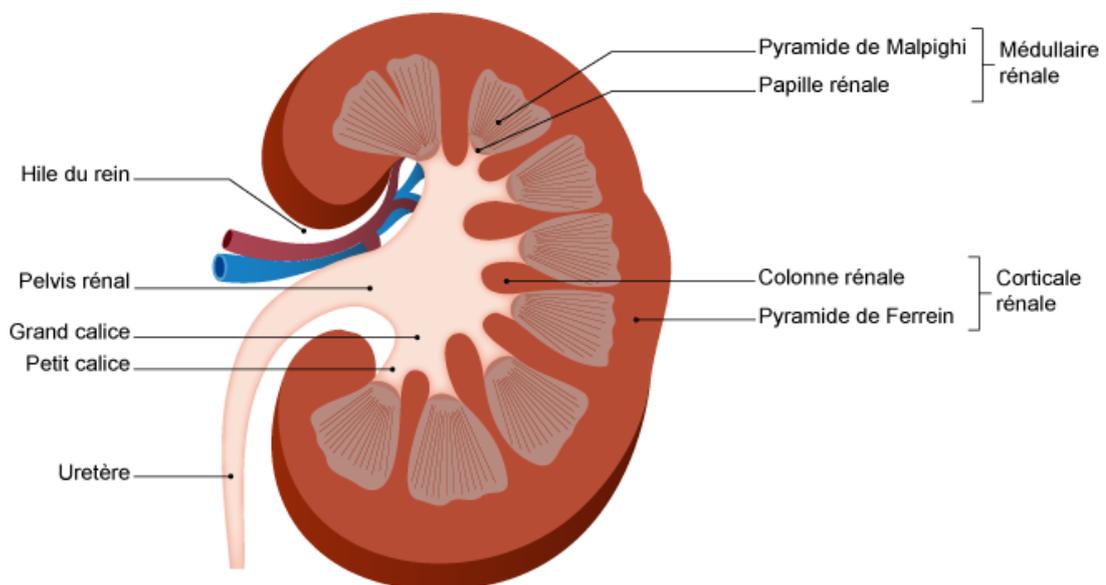


Figure 3 : Schéma morphologique du rein

Source : Espace soignants. Anatomie de l'appareil urinaire, 2019.

II.1.2. Vascularisation rénale

Les reins sont vascularisés par les artères rénales droite et gauche naissant des bords latéraux de l'aorte abdominale en L1. Elles donnent lieu aux artères pyéliqués (antérieures) et retro pyéliqués (postérieures).

Chaque artère pyélique donne naissance à 4 artères segmentaires (supérieure, antérosupérieure, antéroinférieure et inférieure). Puis en se subdivisant à leur tour, elles forment les artères interlobaires se prolongeant dans les colonnes de Bertin jusqu'à la base des pyramides de Malpighi. Dans la continuité, se forment les artères arquées et en finalité les artères interlobulaires.

Les veines rénales suivent le trajet des artères précédemment citées pour finalement former les veines rénales droites et gauches qui se jettent dans la veine cave inférieure (11,13).

II.1.3. Le néphron

La filtration rénale est assurée par les néphrons. Tout d'abord, chacun d'entre eux est composé du corpuscule de Malpighi, d'environ 200 μm . Ce corpuscule est constitué par le glomérule urinaire entouré par la capsule de Bowman. On y distingue un pôle vasculaire et d'un pôle urinaire (10,14).

Le pôle vasculaire comprend une artériole afférente provenant des artères interlobulaires. Cette artériole se divise en 3 ou 4 branches puis forme de multiples capillaires glomérulaires qui s'anastomosent puis forment l'artériole efférente. Ainsi, le sang circule dans le glomérule afin d'y être filtré, produisant l'ultrafiltrat. Celui-ci s'écoulera vers le pôle urinaire formé d'une chambre urinaire puis du début du tubule contourné proximal (TCP). Au niveau du glomérule, les capillaires glomérulaires sont tapissés par les prolongements cytoplasmiques (appelés pédicelles) des podocytes. Ces derniers sont fenestrés et permettent, en complément avec la membrane basale et de l'espacement entre chaque pédicelle, de former la fente de filtration (10,14).

Cette filtration ne laisse pas passer les cellules sanguines ainsi que les molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 68 kD.

À la suite du corpuscule de Malpighi, on retrouve donc le tube contourné proximal. Le pôle apical des cellules du TCP est composé de nombreuses villosités. En poursuivant, le tubule prendra une forme en « U » avec une branche descendante fine et une branche ascendante fine puis plus épaisse, cette partie est dénommée Anse de Hanlé (figure 2(15)).

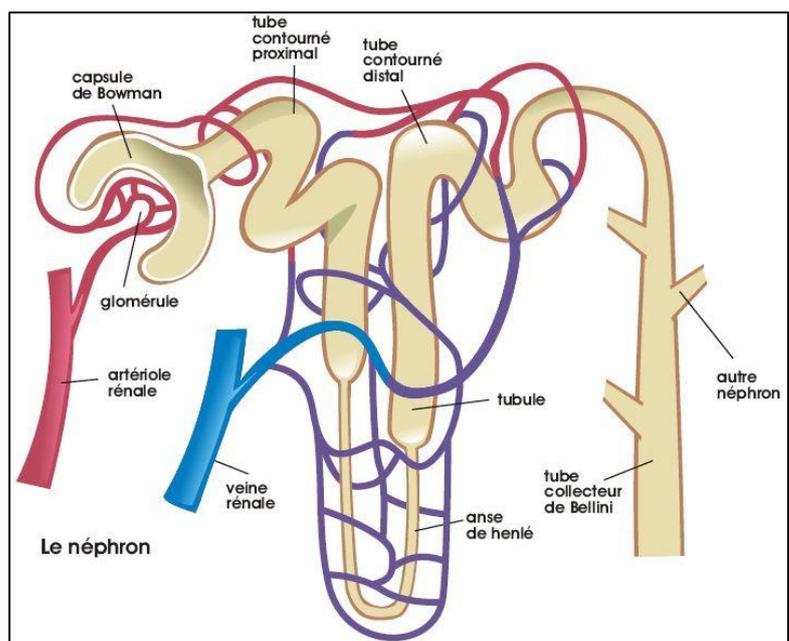


Figure 4 : Schéma d'un néphron : appareils glomérulaire et tubulaire

Source : Leblog de Jerome Harlé. Le néphron, 2009.

Le tubule contourné distal fera suite à l'anse de Hanlé pour terminer sa course dans un tubule collecteur. L'ensemble des tubules collecteurs se jettent dans le canal collecteur de Bellini pour se déverser dans la papille rénale puis dans les calices et enfin le bassinnet afin d'évacuer l'urine par l'uretère (10,14).

II.1.4. L'appareil extra glomérulaire

À ceci s'ajoute l'appareil extra glomérulaire, situé près du pole vasculaire du glomérule, composé de plusieurs types de cellules.

Tout d'abord, on trouve les cellules juxtaglomérulaires autour de la partie terminale de l'artère afférente. Ces dernières ont la capacité de sécréter de la rénine mais aussi celle de se contracter. On retrouve aussi les cellules du lacis (ou cellules mésangiales) qui se situent entre les artères afférentes et efférentes (10,16).

Puis, la *macula densa*, qui se situe au niveau de la partie ascendante du tubule contourné distal (TCD), et s'insère entre les artères afférente et efférente. Les cellules de cette dernière ont la propriété de percevoir les variations de Cl^- au niveau du tubule contourné distal. Elles ont aussi une action paracrine se traduisant par la sécrétion de substances comme l'adénosine ou les prostaglandines E2. Ces éléments jouent respectivement un rôle d'inhibiteur ou d'inducteur sur la production de rénine au sein des cellules juxtaglomérulaires (10,16).

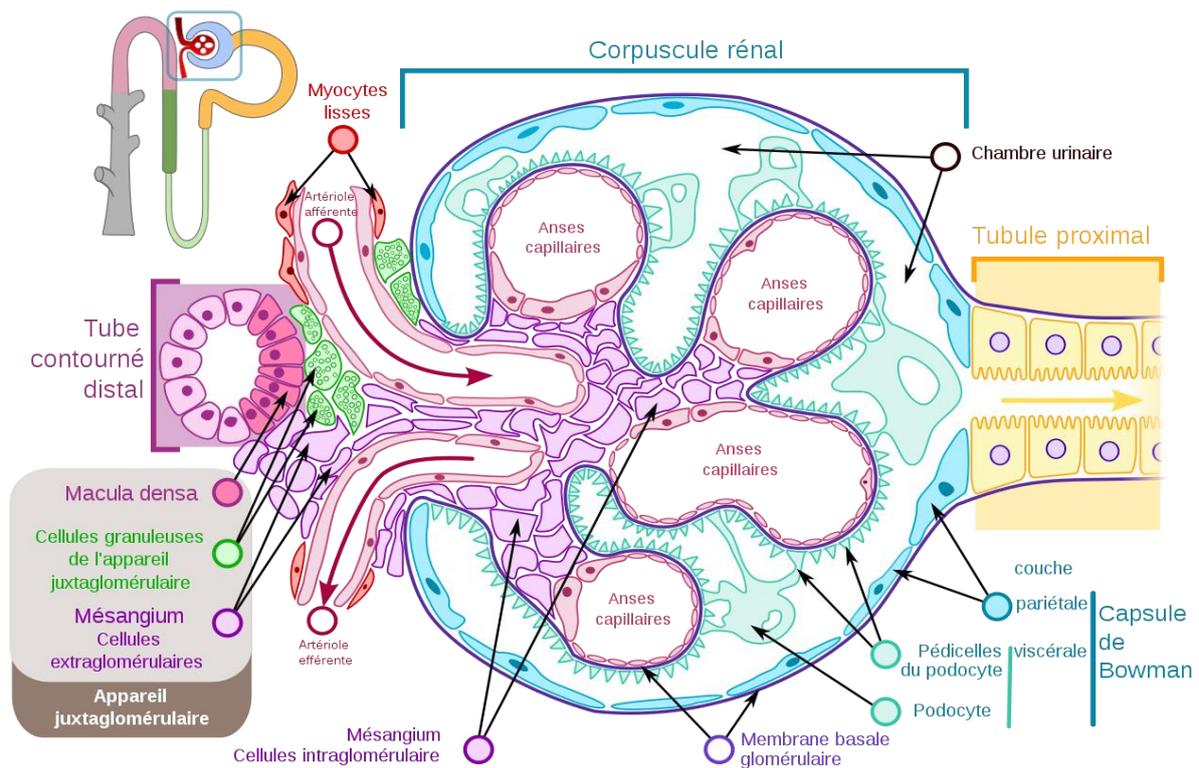


Figure 5 : Diagramme structurel complet d'un glomérule rénal

Source : Michał Komorniczak. Corpuscule rénal, 2016.

II.2. Physiologie rénale

Cette partie permet de détailler les mécanismes de filtration, de sécrétion et de réabsorption sans pour autant être exhaustif. L'objectif est d'avoir les éléments importants pour comprendre la démarche du travail qui suit.

II.2.1. La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est la première étape dans le processus d'élimination des déchets sanguins. Cette filtration aboutit à la production de l'urine primitive ou ultrafiltrat glomérulaire dont la composition est sujette à une certaine sélectivité. En effet, entre 20 et 25 % du débit cardiaque est conduit aux glomérules. Cette valeur correspond au débit sanguin rénal et est d'environ 1 L/min. En comptabilisant un taux d'hématocrite moyen d'un individu à environ 40 % (soit la partie non filtrée), le débit plasmatique sanguin (DPR) équivaut à environ 600 mL/min. Le Débit de Filtration Glomérulaire correspond à environ 20 % du DPR soit 120 mL/min ou 180 L par jour (17,18).

D'une part, la formation de l'urine primitive est effective grâce à une convection du plasma. Ceci concerne principalement les électrolytes mais aussi les substances dissoutes de bas poids moléculaire. De plus, la filtration peut varier en fonctions des gradients de pression. D'autre part, et même si ce phénomène reste mineur, un mécanisme de diffusion existe et est principalement utile pour les molécules de taille intermédiaire. Ici la filtration est facilitée lorsque la taille est réduite et la charge positive. Il est à noter qu'au-delà d'un poids moléculaire de 68 000 Dalton (soit celui de l'albumine), le passage dans l'urine primitive est inexistant (17,18).

La filtration glomérulaire repose sur deux facteurs physiques que sont la perméabilité de la barrière glomérulaire et les pressions de part et d'autre de cette barrière.

Le DFG est le produit du coefficient de filtration K_f et de la pression d'ultrafiltration P_{uf} . Le coefficient de filtration K_f résulte du produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration. La pression d'ultrafiltration P_{uf} correspond à la soustraction de la différence de pression hydrostatique et oncotique entre le capillaire glomérulaire et la chambre urinaire. La formulation est la suivante (17,18) :

$$DFG = K_f \times P_{uf}$$

$$\text{Avec } P_{uf} = \Delta P - \Delta \pi = [(P_{\text{capillaire}} - P_{\text{urinaire}}) - (\pi_{\text{capillaire}} - \pi_{\text{urinaire}})]$$

Où K_f = coefficient de filtration ; P_{uf} = pression d'ultrafiltration ; P = pression hydrostatique ; π = pression oncotique

II.2.1.1. Autorégulation du débit de filtration glomérulaire

Lorsque la pression artérielle varie, l'organisme doit s'adapter pour conserver un débit sanguin rénal et un débit de filtration glomérulaire constants. Deux mécanismes sont mis en jeu pour autoréguler la fonction rénale (17) :

- le tonus myogénique, contractant l'artériole afférente lors d'une élévation de pression ;
- le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire qui contractera aussi l'artériole afférente mais à travers une élévation du débit de sodium dans le tubule distal.

Cette autorégulation maintient une capacité de filtration quasiment stable pour une pression artérielle systolique variant entre 70 et 140 mmHg.

Au total, on comptera 5 acteurs ayant un impact sur la filtration glomérulaire :

- les pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomérulaire ;
- la pression hydrostatique dans la chambre urinaire ;
- la perméabilité et la surface glomérulaire ;
- le débit plasmatique glomérulaire ;
- le tonus des artérioles afférentes et efférentes.

Ces mécanismes permettent d'assurer une filtration glomérulaire équivalent à 180 litres par jour. Cependant le volume d'urine excrété n'étant que d'1 ou 2 litres, près de 178 litres sont réabsorbés par les tubules rénaux (17,18).

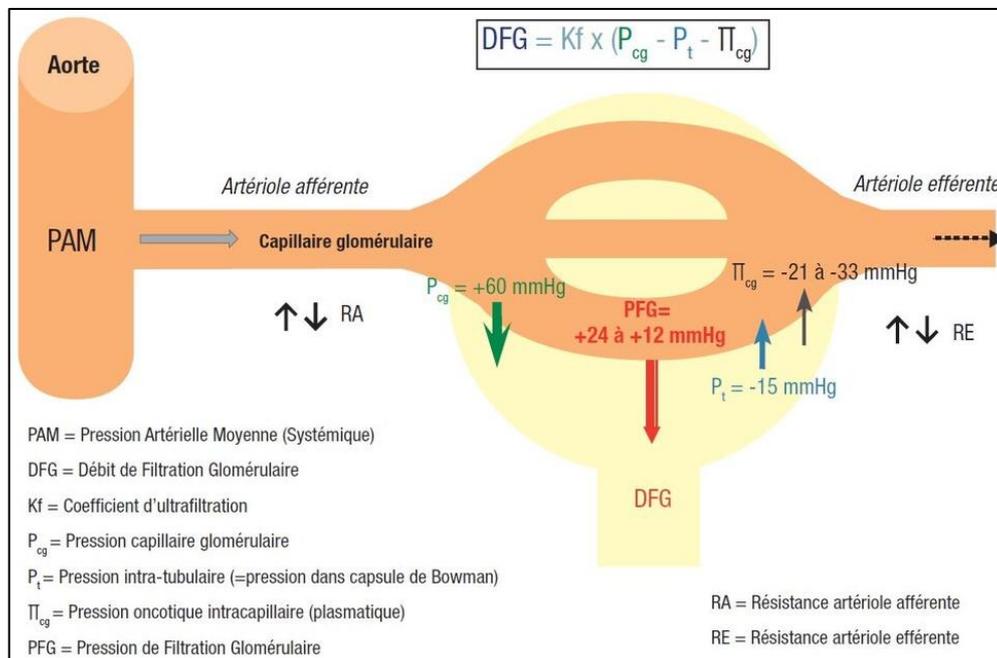


Figure 6 : Schéma représentant l'hémodynamie glomérulaire

Source : CUEN. *Éléments de physiologie rénale. In Néphrologie.* Paris : Ellipses Marketing, 2020, p. 9-20.

II.2.1.2. Régulation par le système rénine-angiotensine-aldostérone

À l'état physiologique, le maintien d'une volémie efficace repose sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas d'hypovolémie efficace ou d'hypoperfusion rénale, la rénine est sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire. La rénine entraîne la protéolyse de l'angiotensine I circulante, produite par le foie. C'est ensuite l'enzyme de conversion, dont l'origine est pulmonaire, qui transformera l'angiotensine I en angiotensine II, soit sa forme active. Et c'est l'action de l'angiotensine II qui permet de majorer la volémie et la pression artérielle par un effet vasoconstricteur et de rétention sodée. Son activité sur les récepteurs AT1 engendre un effet vasoconstricteur systémique ainsi que sur l'artériole efférente et stimule la production d'aldostérone au niveau des surrénales (18,19).

Une fois la volémie restaurée et la perfusion rénale améliorée, le système laisse place à un rétrocontrôle.

Ce fonctionnement explique l'importante place des bloqueurs du SRAA que sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes aux récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.

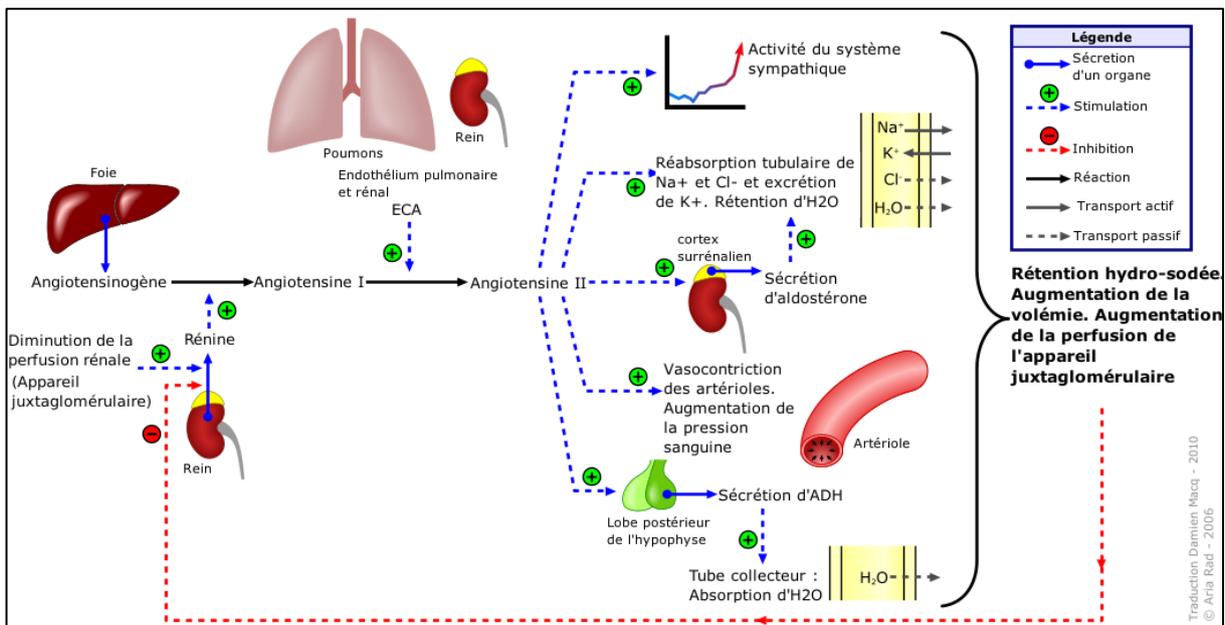


Figure 7 : Schéma représentant le système rénine-angiotensine-aldostérone, son activité sur le système rénal et vasculaire et l'impact sur les variations de la pression artérielle

ECA : enzyme de conversion à l'angiotensine ; ADH : hormone antidiurétique

Source : A.Rad. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). 2010.

II.2.2. La sécrétion et réabsorption tubulaire

II.2.2.1. Le Tube Contourné Proximal (TCP)

Le tube contourné proximal est la première structure tubulaire majeure traversée par l'ultrafiltrat glomérulaire (cf Figure 4).

La réabsorption d'eau à cet endroit est majeure et représente près de 70 % de l'eau filtrée par le glomérule en amont. Cette réabsorption fait suivre la même proportion d'ions sodium. Cette réabsorption se définit comme iso-osmotique car il n'y aura pas de phénomène de dilution ou de concentration, les ions Na^+ suivent l'eau.

La réabsorption calcique est passive et est faite dans le prolongement de la réabsorption hydrosodée.

La réabsorption des bicarbonates est quasiment totale avec près de 90 % de cette dernière dans le TCP et se fait de façon couplée avec les ions sodium tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol/L. La réabsorption des acides aminés et des autres acides organiques suit le même processus.

On notera aussi une forte réabsorption d'acide urique dans le TCP.

Le phosphate est aussi réabsorbé en étant couplé aux ions sodium mais sous la régulation de l'hormone parathyroïdienne.

La réabsorption du glucose se produit exclusivement au niveau du TCP tant que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol/L. Cette réabsorption sera plus détaillée par la suite pour comprendre au mieux l'action des gliflozines (17).

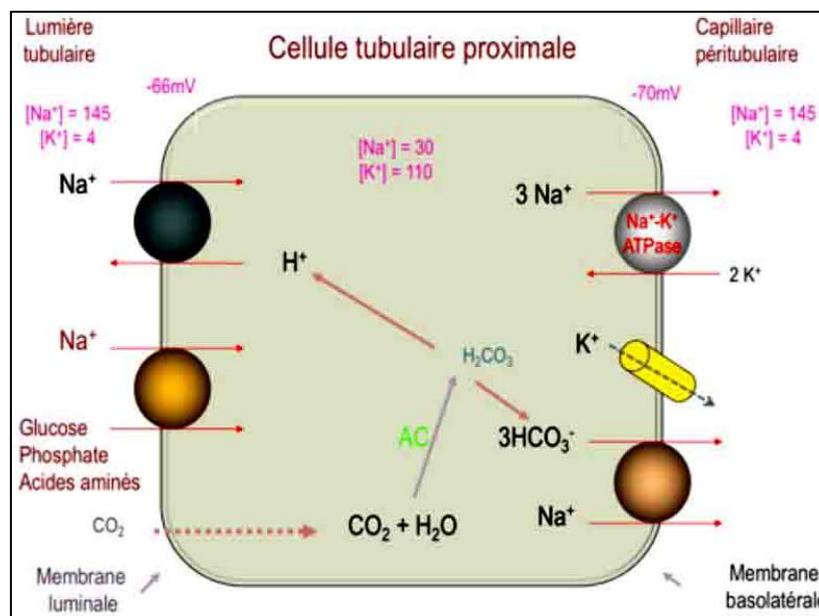


Figure 8 ; Schéma des processus de réabsorption dans le TCP

mV : millivolt ; AC : Anhydrase Carbonique

Source : CUEN. Éléments de physiologie rénale. *In Néphrologie*. Paris : Ellipses Marketing, 2020, p. 9-20.

II.2.2.2. L'anse de Henlé

Dans cette portion du tubule, la réabsorption hydrosodée n'est plus iso-osmotique comme dans le TCP.

En effet, dans la branche descendante de l'anse de Henlé environ 15 % de l'eau est réabsorbée sans ions ce qui produit une concentration de ces derniers dans le filtrat alors que dans la branche ascendante, c'est l'inverse, environ 25 % des ions Na^+ , K^+ et Cl^- sont réabsorbés sans eau et on observe une dilution du filtrat. La portion large de la branche ascendante est imperméable à l'eau, le transport du NaCl est donc régi par le co-transporteur $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ (NKCC2) ce qui permet la réabsorption active de ces 3 ions. Ce transporteur est inhibé par les diurétiques de l'anse comme le furosémide (17).

Du fait de cette disposition asymétrique, le liquide tubulaire subi un phénomène de « concentration-dilution » en plus d'un phénomène de « circulation à contre-courant » et en résulte un gradient d'osmolarité dans la médullaire.

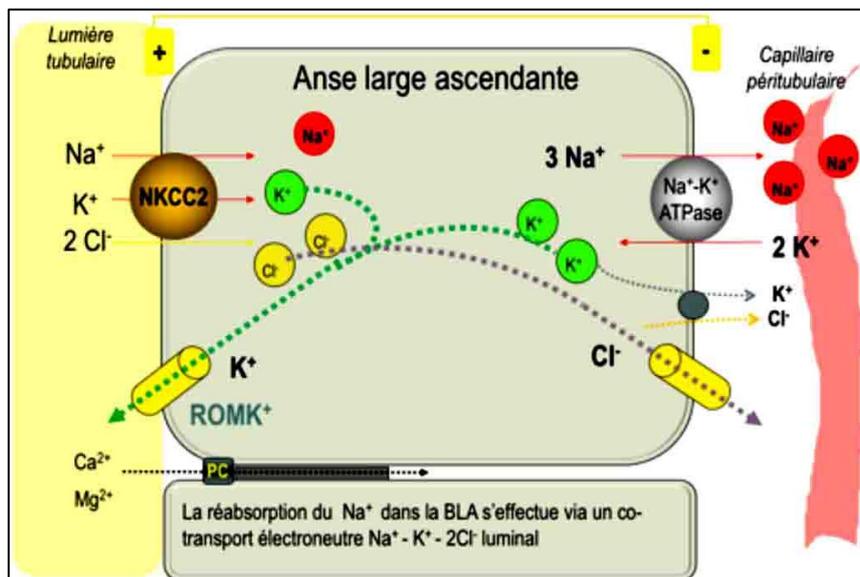


Figure 9 : Schéma de la réabsorption ionique dans l'anse large ascendante de Henlé
BLA : branche large ascendante ; ROMK⁺ : renal outer medullary potassium channel

Source : CUEN. Éléments de physiologie rénale. *In Néphrologie*. Paris : Ellipses Marketing, 2020, p. 9-20.

II.2.2.3. Le Tube Contourné Distal (TCD)

En arrivant au niveau du TCD, le fluide tubulaire est isotonique au plasma. Un co-transporteur NaCl s'assure de la réabsorption du sodium. C'est ce dernier qui est affecté par les diurétiques thiazidiques. Le TCD est aussi imperméable à l'eau et va générer un phénomène de dilution. Une réabsorption active du calcium est aussi à notifier dans cette partie du tubule (17).

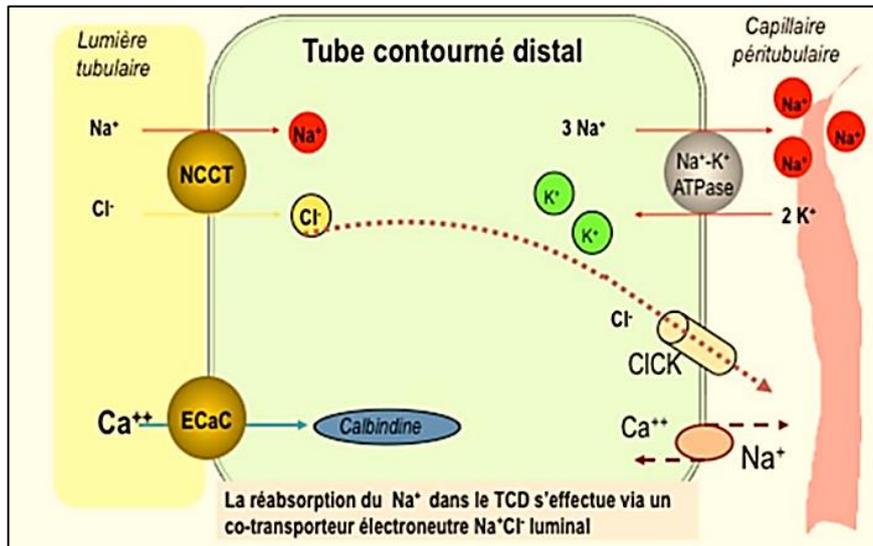


Figure 10 : Schéma de la réabsorption ionique dans le tube contourné distal

NCCT : co-transporteur électroneutre Na^+Cl^- luminal, ECaC : Canal calcique épithélial, TCD : tube contourné distal

Source : CUEN. *Éléments de physiologie rénale. In Néphrologie.* Paris : Ellipses Marketing, 2020, p. 9-20.

II.2.2.4. Le canal collecteur

C'est la partie terminale du tubule et joue donc un rôle de réajustement des différents éléments. C'est dans ce canal que se feront les bilans finaux de l'eau, du potassium, des ions H^+ et des ions sodium modifiant ainsi certaines caractéristiques de l'urine comme sa concentration ou son acidité (17).

Dans le canal collecteur, la réabsorption d'eau est monitorée par l'hormone antidiurétique (ADH). Celle-ci est sécrétée lors d'un état de déshydratation intracellulaire. Dans ce cas, l'ADH augmente la perméabilité du tube collecteur et permet une réabsorption passive de l'eau. Ce processus concentre les urines. L'apparition d'une hyperhydratation intracellulaire entraîne l'inverse, soit une suppression de la sécrétion d'ADH. La perméabilité du canal collecteur reste nul et les urines sont plus diluées (17).

Sous l'influence de l'aldostérone, le canal sodium ENaC permet la réabsorption du sodium dans cette partie du tubule. Cette réabsorption se fait en contrepartie d'une sécrétion de potassium. Certaines molécules dérivées de l'aldostérone, comme la spironolactone, agissent en tant que diurétique et sont qualifiés d'épargneur de potassium. En effet, différemment des diurétiques agissant plus haut dans le tubule, il ne favorise pas la sécrétion de K^+ (17).

L'excrétion des ions H^+ se fait en faible proportion sous forme d' H^+ libres. Les variations de ce phénomène font varier le pH de l'urine entre 4.5 et 8 (normale entre 5 et 6). Cette excrétion a surtout lieu par liaison avec des accepteurs de protons acides. Concrètement, les ions NH_3 excrétés dans le fluide tubulaire au niveau du TCP permettent la fixation d'un ion H^+ et forment des ions ammonium NH_4^+ . Ces ions restent au niveau tubulaire et permettent d'éliminer les charges acides (17).

II.2.2.5. Réabsorption spécifique du glucose

Le glucose plasmatique est totalement filtré par les glomérules rénaux et passe donc librement au niveau tubulaire. Le rein a la capacité de filtrer environ 180 grammes de glucose par jour chez un adulte sain (20). La glycémie est intensément régulée et maintenue dans un intervalle normal de 70 à 160 mg/dL. Cette régulation fait intervenir l'absorption cellulaire du glucose et son stockage à travers l'insuline et le glucagon. La réabsorption du glucose au niveau tubulaire est donc essentielle car sans elle il y aurait une fuite massive de ce dernier. Cette réabsorption se produit au niveau du tubule contourné proximal, spécifiquement au niveau des segments S1 et S3. Ce phénomène se produit via les cotransporteurs sodium-glucose SGLT1 et SGLT2. Le cotransporteur SGLT2 est responsable d'environ 90 % de la réabsorption tubulaire du glucose filtré et SGLT1 environ 10 % en conditions physiologiques (21).

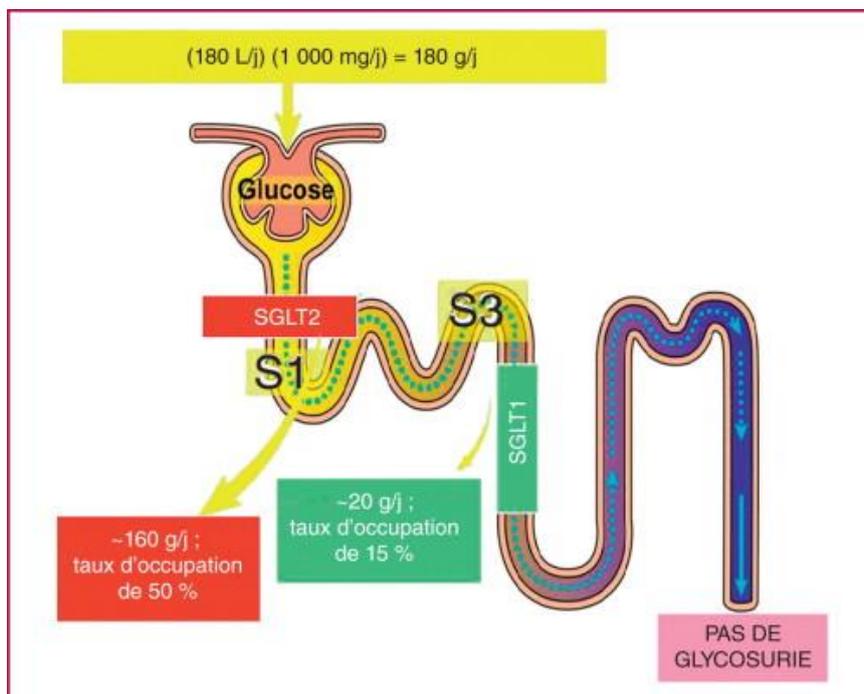


Figure 11. Réabsorption rénale du glucose dans le tubule proximal chez le sujet non diabétique en conditions physiologiques

S1 : segment S1 du tubule proximal ; S3 : segment S3 du tubule proximal ; SGLT1 : cotransporteur sodium-glucose de type 1 ; SGLT2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2.

Source : Girard J. Mécanismes d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2015, vol. 9, n°1, p. S10-S16.

La réabsorption du glucose au niveau tubulaire est telle qu'à l'état physiologique, il n'y a pas de glycosurie mais ce mécanisme est saturable. Physiologiquement, la capacité maximale de transport rénal du glucose se situe à environ 300 mg/min. Ainsi, l'apparition d'une glycosurie se fera lorsque la glycémie plasmatique dépassera 170 mg/dL. Ces seuils de réabsorption sont intimement liés au DFGe. En cas de baisse du DFGe, la quantité de glucose présente au niveau du tube contourné proximal est plus faible donc la glycosurie ne sera observée que pour des glycémies plasmatiques plus hautes que les seuils précédemment cités. Dans le cas inverse, l'hyperfiltration glomérulaire laisse apparaître une glycosurie plus précocement comme par exemple lors d'une grossesse (22).

Il existe plusieurs membres au sein de la famille SGLT et sont au nombre de six (SGLT1 à SGLT6) (20). Ce sont des cotransporteurs, ils transportent donc du glucose mais aussi du sodium à l'intérieur de la cellule selon le gradient de concentration du sodium. Ce gradient de concentration existe grâce à la présence de pompes Na^+/K^+ ATPase situées sur la membrane basolatérale des cellules du tubule proximal.

Nous n'aborderons que les cotransporteurs SGLT1 et SGLT2 car ce sont eux qui sont responsables de la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné proximal.

SGLT1 est principalement exprimé au niveau intestinal mais aussi au niveau du segment S3 du tubule contourné proximal. Il est responsable de l'absorption intestinale du glucose mais aussi du galactose. Au niveau rénal, il permet la réabsorption du glucose avec un rapport de deux ions Na^+ pour un glucose. Le rôle de SGLT1 a été confirmé par des études génétiques montrant qu'une mutation du gène du SGLT1 conduisait à une malabsorption du glucose et du galactose au niveau intestinal (23). L'impact au niveau rénal est moindre du fait que la plus grande partie de la réabsorption du glucose soit réalisée par SGLT2.

SGLT2 est quant à lui principalement situé au niveau du segment S1 du tubule contourné proximal. Il est le principal acteur de la réabsorption du glucose rénal avec un rapport d'un ion Na^+ pour un glucose. Ce sont à nouveau des études génétiques qui mettent en valeur que l'altération du gène SGLT2 conduit à une glycosurie familiale, et donc à la présence de glucose dans les urines dans un contexte de normo glycémie et d'une tolérance au glucose normale (24).

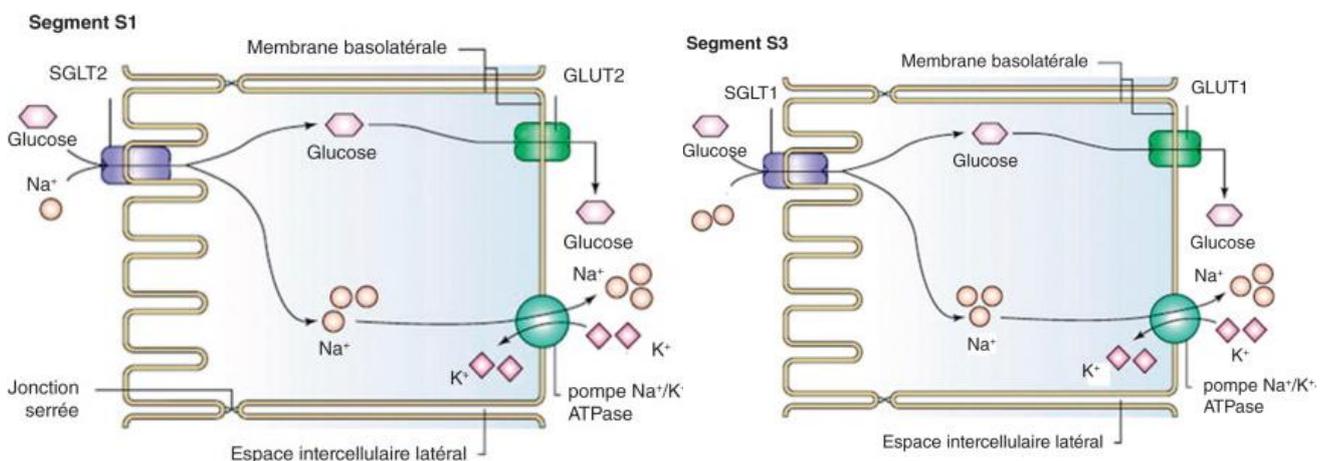


Figure 12 : Mécanisme du transport de glucose SGLT2/GLUT2 dans le segment S1 du tubule proximal et SGLT1/GLUT1 dans le segment S3 du tubule proximal

S1 : segment S1 du tubule proximal ; S3 : segment S3 du tubule proximal ; SGLT1 : cotransporteur sodium-glucose de type 1 ; SGLT2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; GLUT1 : transporteur facilité du glucose de type 1 ; GLUT2 : transporteur facilité du glucose de type 2.

Source : Girard J. Mécanismes d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). 2015.

III. Les insuffisances rénales

Il est important de bien définir les insuffisances rénales afin de pouvoir les caractériser et les distinguer car c'est un élément majeur dans la compréhension de ce travail.

De manière générale, une insuffisance rénale est une altération de la fonction rénale se traduisant par une dégradation de la filtration glomérulaire et peut être de nature soudaine dite « aiguë » ou bien s'établir sur la durée dite « chronique ».

III.1. L'insuffisance rénale aiguë

III.1.1. Définition

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit par une « diminution rapide de la fonction rénale survenant en quelques jours ou semaines, entraînant une accumulation de produits azotés dans le sang avec ou sans réduction de la quantité d'urine » (25).

En comparaison avec la maladie rénale chronique, l'insuffisance rénale aiguë est brutale mais réversible. On prendra en compte deux paramètres principaux qui sont l'élévation de la créatininémie et les variations du volume de diurèse. À noter qu'il est possible d'arriver jusqu'à un stade d'anurie qui s'observe par une absence d'urines (moins de 200 mL d'urine en 24h).

Lors d'une insuffisance rénale aiguë, il n'y a pas lieu d'utiliser les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) que nous détaillerons plus tard, car la fonction rénale réelle varie constamment.

L'IRA est plus fréquente chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou présentant des comorbidités en particulier des troubles cardiovasculaires, un diabète, une hépatopathie ou une maladie rénale (17,25).

III.1.2. Classification de l'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est définie biologiquement par l'un des éléments suivants selon les K-DIGO de 2012 (26) :

- Augmentation de la créatininémie de plus de 26 $\mu\text{mol/L}$ en 48h ;
- Augmentation de la créatininémie d'au moins 1,5 fois sa valeur initiale en 7 jours ;
- Une diurèse < 0,5 mL/kg/h en 6h.

Il est ensuite nécessaire d'établir une classification en fonction de la sévérité de l'atteinte rénale. Il existe plusieurs classifications réalisées en fonction de la créatininémie et de la diurèse comme RIFLE ou AKIN mais nous utiliserons la classification K-DIGO de 2012 (Kidney Disease : Improving Global Outcome) car c'est celle utilisée de manière générale dans les services médicaux y compris dans notre base de données.

Tableau 1 : Critères de classification par stade des lésions rénales aiguës selon les K-DIGO 2012

Source : KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2012.

Stade de l'IRA	Créatininémie	Diurèse
1	Augmentation de > 26 µmol/L (3 g/L) en 48h Ou 1,5 à 1,9 fois la valeur de base	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12h
2	Créatininémie de base x 2 à 2,9	< 0,5 mL/kg/h pendant plus de 12h
3	Augmentation de > 354 µmol/L (40 g/L) en 48h Ou Au moins 3 fois la valeur de base Ou Nécessité d'initier la dialyse	< 0,3 mL/kg/h pendant plus de 24h Ou Anurie ≥ 12h

III.1.3. Étiologies

L'insuffisance rénale aiguë peut avoir différentes localisations majeures quant à la lésion. On peut diviser les causes en 3 grandes parties : lésions pré-rénales, lésions rénales et lésions post-rénales (27).

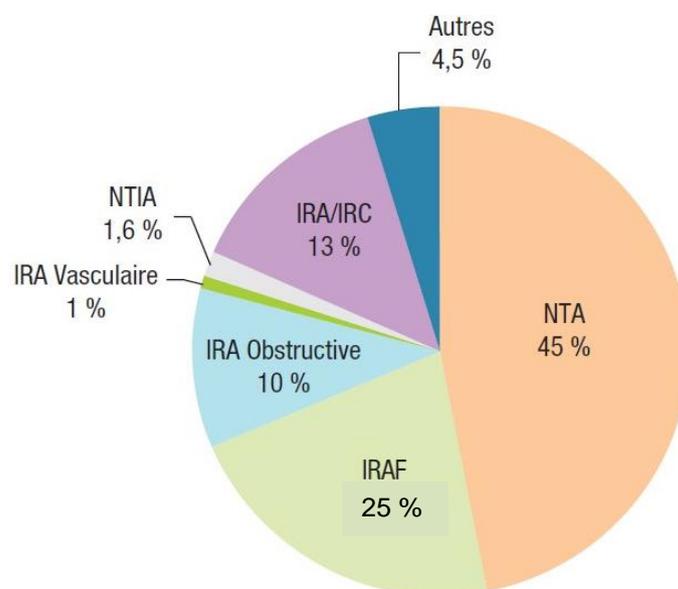


Figure 13 : Epidémiologie hospitalière des étiologies de l'insuffisance rénale aiguë

IRA : insuffisance rénale aiguë ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRAF : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; NTIA : néphrite tubulo-interstitielle aiguë

Source : CUEN. Insuffisance rénale aiguë. *In Néphrologie*. Paris : Ellipses Marketing, 2020, p. 235.

III.1.3.1. Lésion pré-rénale ou IRA dite « fonctionnelle »

Une lésion pré-rénale est engendrée par une hypoperfusion rénale donc une diminution de débit plasmatique rénal et de la pression d'ultrafiltration. Cette hypoperfusion est provoquée par une hypovolémie :

- déplétion du volume extracellulaire ou hypovolémie vraie :
 - o apport hydrique insuffisant,
 - o diarrhée,
 - o hémorragie ;
- hypovolémie dite « efficace » :
 - o maladie cardiovasculaire (arrêt ou insuffisance cardiaque, ...),
 - o maladie hépatique décompensée.

Ce type d'IRA ne crée pas de lésion permanente au parenchyme rénal sauf si l'hypoperfusion est sévère et/ou durable avec la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë.

Cela se produit lorsque les capacités d'adaptation à l'hypovolémie sont dépassées et qu'une hypoperfusion rénale est présente. La première adaptation repose sur le système rénine-angiotensine décrit précédemment.

Ceci explique que certains médicaments peuvent impacter la sévérité de l'IRA fonctionnelle comme les traitements bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (les IEC ou les ARA II), les diurétiques et les iSGLT2. De même, les AINS bloquent la vasodilatation de l'artériole afférente et aggravent ainsi l'IRA (17,25).

III.1.3.2. Lésions rénales ou IRA dites « organiques »

Les lésions rénales sont « des lésions anatomiques des différentes structures du rein » et peuvent concerner les vaisseaux sanguins, les glomérules, les tubules et l'interstitium.

Les lésions les plus fréquentes sont :

- Les glomérulonéphrites aiguës ;
- Les nécroses tubulaires aiguës (NTA) ;
- Les néphrites interstitielles.

Une lésion au niveau du glomérule engendre une diminution de débit de filtration et augmente la perméabilité du capillaire aux protéines et aux hématies. Il peut s'agir d'une inflammation du glomérule ou la résultante d'une lésion d'un vaisseau lié à une ischémie ou une vascularite.

La lésion tubulaire, majoritairement représentée par la NTA, est souvent la conséquence de l'association de deux éléments, une ischémie et un toxique. L'obstruction de la lumière des tubules par des débris cellulaires nécrosés, des protéines, des cristaux ou même un œdème cellulaire ou interstitiel augmente la pression dans le tubule ce qui conduit à une diminution des capacités de filtration.

Certains médicaments ont une toxicité directe sur les cellules des tubules comme les aminosides ou les produits de contraste iodés. L'inflammation de l'interstitium est corrélée avec un élément allergique ou immunologique (1,10).

III.1.3.3. Lésion post-rénale ou IRA dite « obstructive »

La lésion post-rénale est causée par un obstacle bilatéral au niveau des parties excrétrices. Cet obstacle provoque une augmentation de la pression dans la chambre urinaire glomérulaire ce qui abaisse le débit de filtration glomérulaire. Il est bon de savoir que la cause la plus présente d'obstruction chez l'adulte est l'hypertrophie de la prostate (17,25).

III.2. Maladie rénale chronique et insuffisance rénale chronique

III.2.1. Définition

La maladie rénale chronique (MRC) se définit par la « diminution progressive, prolongée et irréversible des fonctions du rein » (28). On parle en premier lieu de maladie rénale chronique puis d'insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé diminue sous la valeur de 60 mL/min/1.73m².

La mesure du débit de filtration glomérulaire est le meilleur indicateur de l'activité filtratrice des reins. Différentes méthodes existent et reposent sur la perfusion d'un traceur exogène à excrétion urinaire uniquement puis sur la mesure de cette excrétion au niveau urinaire. Concernant les traceurs, plusieurs peuvent être utilisés comme l'EDTA marqué au Chrome 51, l'iothamylate radioactif marqué à l'iode 125 ou bien l'iohexol. Jusqu'en 2018, l'inuline était principalement utilisée mais après l'apparition d'un cas d'hypersensibilité, les autres marqueurs prirent sa place (17).

Cette méthode est complexe et n'est utilisée que dans certains cas particuliers. A l'usage, c'est l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) qui est employée à partir du dosage plasmatique de la créatinine.

Ce dernier est estimé par rapport à la créatininémie dont les valeurs « normales » sont situées entre 50 et 90 µmol/L chez la femme et 50 et 115 µmol/L chez l'homme.

La créatinine est la résultante du catabolisme de la créatine musculaire, elle est donc stable et dépend surtout de la masse musculaire de l'individu. Il peut y avoir des variations de cette valeur en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'état nutritionnel et de l'ethnie du patient. La créatinine étant éliminée par filtration glomérulaire pour sa très grande majorité, mais aussi de manière plus réduite par sécrétion tubulaire, une élévation de sa valeur plasmatique devrait traduire une altération de la filtration rénale (2,17,29).

III.2.2. Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe)

Chez l'adulte, il existe deux formules estimant directement le DFG :

III.2.2.1. La formule CKD-EPI (2009)

$$\text{DFGe (mL/min/1.73m}^2) = 141 \times \min\left(\text{créatininémie} \times \frac{0.885}{\kappa}, 1\right)^\alpha \times \max(\text{créatininémie}$$

$$\times 0.885/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Âge}} \times 1.018 \text{ si femme} \times 1.159 \text{ si afro-américain}$$

$$\kappa = 0.7 \text{ pour les femmes et } 0.9 \text{ pour les hommes}$$

$$\alpha = -0.329 \text{ pour les femmes et } -0.411 \text{ pour les hommes}$$

$$\text{min indique la valeur minimale de la créatininémie} \times \frac{0.885}{\kappa} \text{ ou } 1$$

$$\text{max indique la valeur maximale de la créatininémie} \times \frac{0.885}{\kappa} \text{ ou } 1$$

Cette formule est la plus utilisée et est la plus performante lors de valeurs basses de la créatininémie (17).

III.2.2.2. La formule MDRD simplifiée (2006)

$$DFGe \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L)} \times 0.885)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ si femme}) \times 1.21 \text{ si afro américain}$$

Cette formule est de moins en moins utilisée car moins précise (17).

Ces deux formules estiment le DFG en étant indexées sur la surface corporelle du patient, les données du patient qui sont comprises dans l'équation sont son sexe, son âge, sa créatininémie et son ethnie mais son poids n'est pas inclus. Elles sont calculées via des calculateurs car leur complexité d'écriture est source d'erreur.

III.2.2.3. La formule Cockcroft et Gault (1976)

Il existe une troisième formule (Cockcroft et Gault) qui elle est une estimation de la clairance de la créatinine et est donc trop imprécise par rapport aux deux autres. Néanmoins, elle est toujours utilisée pour étudier la pharmacocinétique des molécules lors d'insuffisance rénale et l'adaptation posologique.

La formule de Cockcroft et Gault (1976) (17) :

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{âge(années)}) \times \text{poids(kg)} \times k] \\ k = 1,23 \text{ chez l'homme et } 1.04 \text{ chez la femme}$$

III.2.2.4. Cas particuliers d'estimation du débit de filtration glomérulaire

Ces formules ne sont en revanche pas utilisées dans de nombreux cas de figure :

- Chez l'enfant (Méthode de Schwartz) ;
- Dénutrition majeure ;
- Variation aiguë de la fonction rénale ;
- Cirrhose hépatique décompensée ;
- Gabarit hors norme (DFGe x surface corporelle/1,73) ;
- Amyotrophie importante ;
- En cas de grossesse.

Dans ces cas de figure, il sera possible de réaliser une clairance urinaire de la créatinine sur 24 heures plutôt recommandée lors d'une grossesse ou d'une insuffisance rénale aiguë, la méthode de référence étant la mesure du DFG.

III.2.3. Evaluation des anomalies urinaires

Pourtant le diagnostic d'une maladie rénale chronique ne repose pas uniquement sur le DFGe. Dans de nombreuses situations, le DFGe n'est pas ou peu altéré, il est donc nécessaire de se baser sur des anomalies au niveau urinaire :

- une albuminurie ou une protéinurie :
 - un des résultats transmis est le Ratio Albuminurie/Créatininurie (RAC) et permet d'estimer, avec le DFGe, le risque de progression de la MRC :
 - A1 : normal (< 30 mg/g ou 3 mg/mmol),
 - A2 : albuminurie modérément augmentée (> 30 mg/g et < 300 mg/g ou > 3 mg/mmol et < 30 mg/mmol),
 - A3 : albuminurie augmentée (> 300 mg/g ou > 30 mg/mmol).
- une hématurie : GR > 10 000/ mL (après élimination cause urologique) ;
- une leucocyturie ; CB > 10 000/ mL (en l'absence d'infection) ;
- une anomalie morphologique à l'échographie (2,17).

III.2.4. Classification des stades de la maladie rénale chronique et des insuffisances rénales chroniques

Cette estimation du débit de filtration glomérulaire et les éléments urinaires ou morphologiques vont permettre d'établir une classification des différents stades d'atteinte de la fonction rénale (2).

La maladie rénale chronique n'étant pas figée à un moment donné, cette classification permet également d'avoir une estimation du délai d'évolution vers les méthodes de suppléance et ainsi d'anticiper les stratégies de prise en charge comme le définit le K-DIGO 2012 actualisé en 2024 (30,31).

Tableau 2 : Classification des stades de la maladie rénale et le risque de progression de l'atteinte rénale chronique en fonction du stade de l'insuffisance rénale chronique et du stade d'albuminurie selon le K-DIGO 2012 actualisé en 2024

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

Source : HAS. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte. 2023.

		Stades de l'albuminurie			
		A1	A2	A3	
Stade		Optimal/normal élevé	Elevé	Très élevé	
		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g	
		<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol	
Catégories de DFGe en fonction (mL/min/1.73m ²)	1	≥ 90	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)
	2	60-89	Risque faible (1x/an)	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)
	3a	45-59	Risque modéré (1x/an)	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)
	3b	30-44	Risque élevé (2x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (3x/an)
	4	15-29	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (3x/an)	Risque très élevé (+4x/an)
	5	< 15	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)	Risque très élevé (+4x/an)

III.2.5. Étiologies de la MRC

Les causes de la détérioration chronique de la fonction rénale doivent être recherchées par un examen clinique et paramédical précis. Les antécédents personnels et familiaux sont recueillis. L'orientation du diagnostic étiologique se fait à l'aide d'une imagerie rénale et d'un bilan sanguin et urinaire (2).

Les causes les plus fréquentes de MRC sont l'hypertension artérielle et le diabète (32).

D'autres pathologies comme une obstruction des voies urinaires, une anomalie de fonctionnement des tissus rénaux d'origine génétique, infectieuse ou iatrogène, et certaines pathologies auto-immunes peuvent être à l'origine de cette dégradation chronique (32).

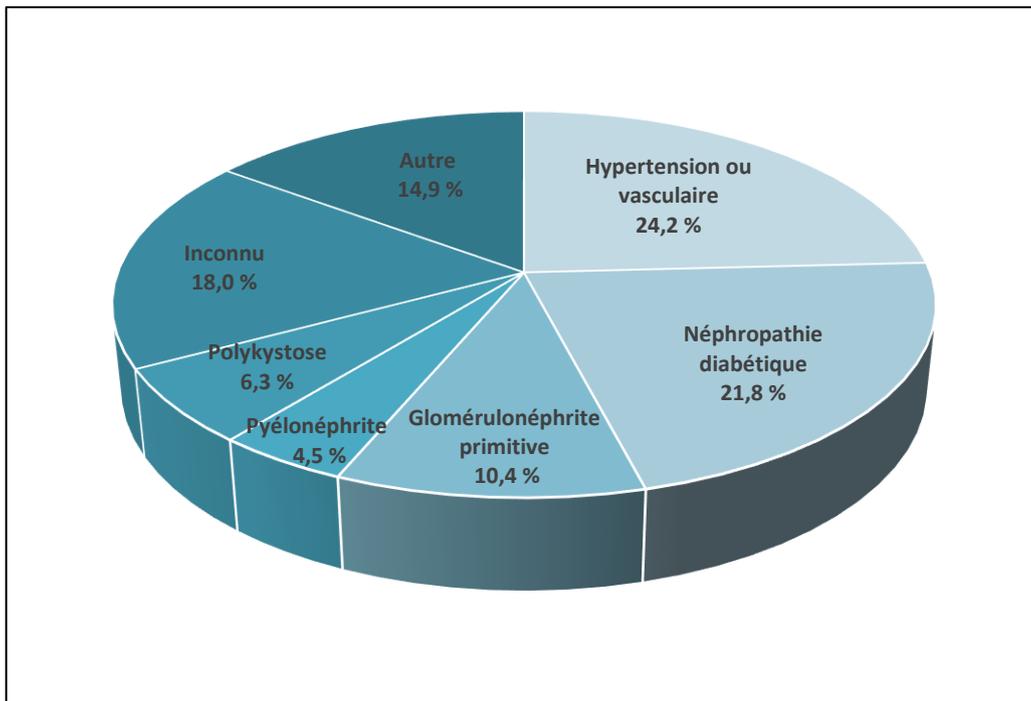


Figure 14 : Proportions des maladies rénales initiales conduisant à une insuffisance rénale chronique terminale en 2022 en France

Source : Réseau épidémiologique et information en néphrologie. Rapport annuel du REIN. 2022.

III.2.6. Complications de la MRC

En plus de ses fonctions d'épuration, les reins assurent des fonctions homéostasiques et endocriniennes qui vont être altérées à plusieurs niveaux lors de la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Cela conduit à des troubles hydroélectrolytiques nécessitant une surveillance accrue de la natrémie, kaliémie et de la chlorémie. Apparaîtra une acidose métabolique, une rétention hydrosodée favorisant l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les concentrations d'acide urique pourront aussi augmenter suite à un défaut de leur élimination, entraînant un risque plus élevé de goutte (2,32).

L'équilibre phosphocalcique va aussi être influencé, notamment un risque d'hypocalcémie par carence en vitamine D active occasionné par défaut d'hydroxylation au niveau du TCP. La phosphorémie doit aussi être surveillée. Ce déséquilibre accroît le risque de problématiques osseuses et le risque de fracture (2,32).

Un défaut de production d'érythropoïétine par les reins engendre fréquemment une anémie. Des injections d'EPO pourront être utilisées pour palier à cette problématique (32).

Toutes ces conséquences nécessitent un suivi avancé de nombreux éléments biologiques variant en fonction du stade d'atteinte rénale (Annexe 2).

III.2.6.1. Insuffisance rénale chronique terminale

Lorsque le DFGe du patient devient insuffisant et qu'apparaît un syndrome urémique, un traitement de suppléance rénale est nécessaire. Généralement, cela survient lorsque le DFGe passe sous les 10 ml/min/1,73m². Fin 2022, c'est près de 93 000 patients qui se retrouvent dans ce cas (7).

Parmi elles, la greffe rénale qui consiste au prélèvement d'un rein soit à une personne décédée soit à un donneur vivant. Si c'est le choix du patient, alors il est convié à un bilan pré-greffe pour s'assurer de la faisabilité de l'opération puis il est inscrit sur une liste d'attente. La greffe permet de restituer tout ou partie de la fonction rénale. Cependant, elle impose un traitement immunosuppresseur à vie afin d'éviter un rejet du greffon (33). Au 31 décembre 2022, on dénombrait 41 422 porteurs greffés rénaux dont environ 87 % avaient dialysé auparavant (7).

L'autre solution est donc la dialyse. Elle peut être péritonéale ou bien on parle d'hémodialyse. La dialyse péritonéale est loin d'être la plus utilisée car en 2018, elle ne représentait que 6 % des dialysés. Elle consiste en l'introduction d'un liquide nommé dialysat dans la cavité péritonéale. Grâce aux capacités de filtration du péritoine, des échanges avec le sang sont possibles. Le dialysat est ensuite drainé dans une seconde poche. Cette méthode est effectuée tous les jours soit de manière manuelle 3 à 4 fois successives dans la journée, soit de façon automatique et est exécutée la nuit (33).

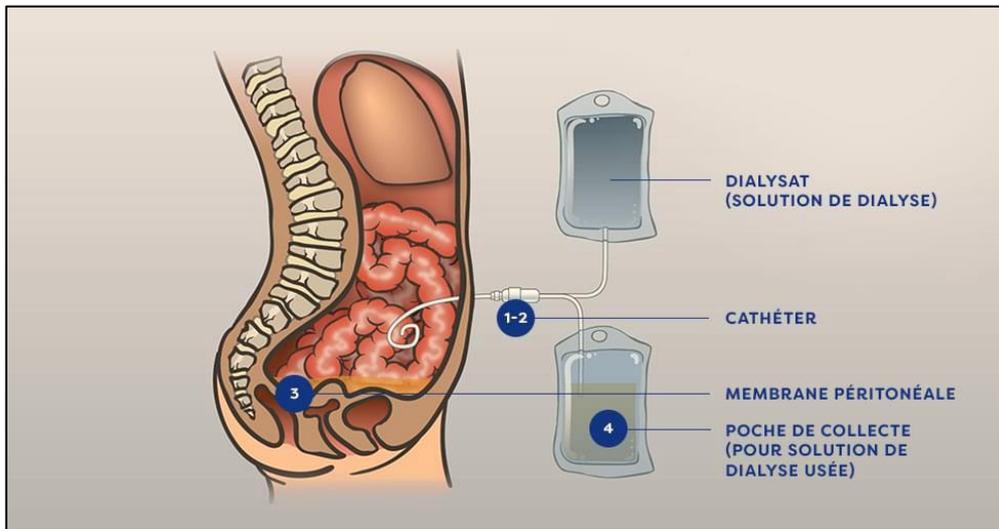


Figure 15 : Représentation de la méthode de dialyse péritonéale

Source : Baxter. Dialyse Rénale, 2021.

L'hémodialyse est la technique la plus utilisée. Son principe est différent car dans ce cas, le sang est détourné pour être filtré à travers un dialyseur externe et est réinjecté par la suite. Une séance peut durer environ 4 heures et est à effectuer 3 fois par semaine. Pour permettre ces échanges sanguins, il est important que le patient présente un accès vasculaire permanent appelé fistule artério-veineuse, souvent effectuée à l'avant-bras et au moins 6 semaines avant la première dialyse. Cette pratique augmente le volume de la veine et rend le processus plus simple (33).

L'hémodialyse est pratiquée en grande majorité dans un centre d'hémodialyse ou dans une unité de dialyse médicalisée. Ces lieux représentent plus de 75 % des dialyses. Il existe aussi des unités d'auto dialyse ou même la pratique à domicile qui restent des pratiques minoritaires (43 et 1 % respectivement) (33).

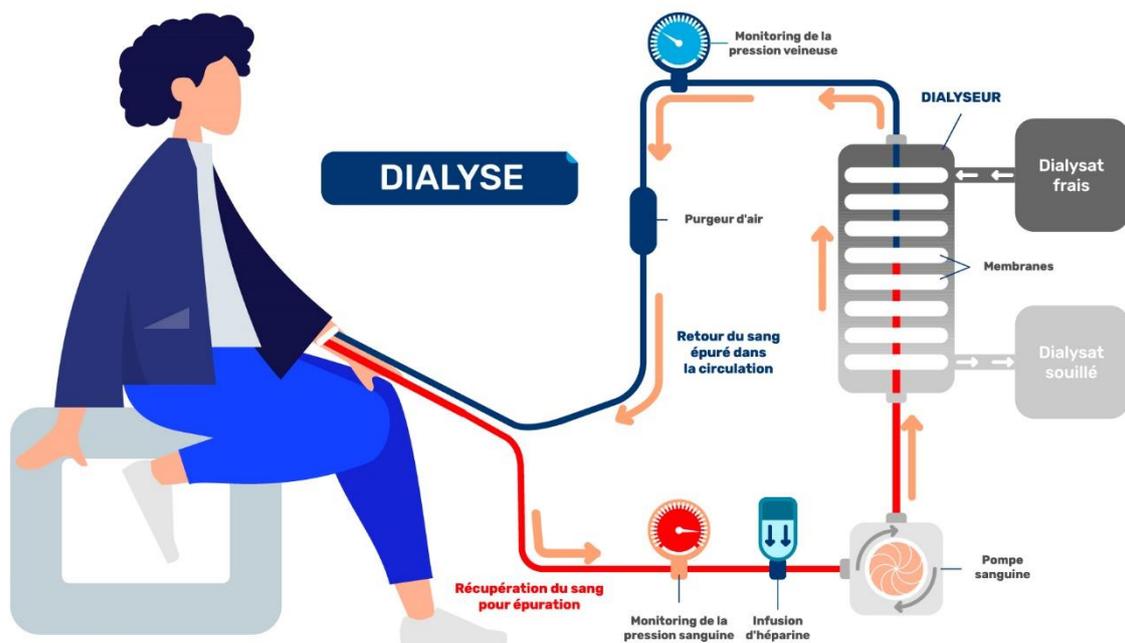


Figure 16 : Représentation simplifiée de l'hémodialyse

Source : Centre vasculaire Mouscron. Accès d'hémodialyse, 2024.

III.3. La néphroprotection

La prise en charge de la maladie rénale chronique repose sur un traitement spécifique en fonction de l'étiologie et d'un traitement non spécifique appelé « néphroprotection » (31).

La néphroprotection « consiste en l'ensemble des recommandations qui ont pour objectifs de prévenir les risques d'insuffisance rénale aiguë et/ou chronique et de limiter la progression de l'insuffisance rénale vers un stade terminal » (31).

Ces éléments peuvent être le fait de fixer une limite à certaines valeurs biologiques ou bien des comportements alimentaires ou non à assimiler, avec le plus souvent l'aide de solutions pharmacologiques lorsque la modification des comportements seule ne suffit plus.

III.3.1. Les règles hygiéno-diététiques

Il est important que les patients et les praticiens soient vigilants vis-à-vis des facteurs comportementaux aggravants car ils impactent directement ou indirectement la « durée de vie » de la fonction rénale (Annexe 3) :

- Le tabac impacte directement les cellules mésangiales et tubulaires après activation des voies du stress oxydatif mais aussi indirectement à travers une augmentation de la pression artérielle systolique comme le montre l'étude de James *et al* publiée en 2007 (34) ;
- L'hyperinsulinisme provoqué par l'obésité majore la rétention sodée, favorisant elle-même l'hypervolémie. Cela conduit à une hyperfiltration qui dégradera le tissu rénal d'où l'importance d'une activité physique régulière et d'une alimentation équilibrée et adaptée.

L'activité physique dépendra des capacités de chacun et devra représenter au moins 150 minutes par semaine. (31). Les apports quotidiens doivent se situer entre 25 et 35 kcal/kg et doivent être adaptés en fonction de chaque patient (2). Une étude de Praga *et al* publiée en 2001 montre qu'environ 50 % des patients atteints d'une néphropathie et d'obésité souffriront d'insuffisance rénale terminale en 6 ans (35) ;

- La réduction des apports en sel à 6 à 8 grammes par jour, en visant une baisse à moins de 5 grammes est aussi un élément permettant de limiter l'hypervolémie et donc ralentit la progression de la maladie rénale chronique (2,31,36) ;
- L'hydratation doit être adaptée à la soif et à la diurèse en se rapprochant d'1,5 litres par jour (2) ;
- L'apport protéique s'élève à moins d'1 g/kg/j dans les premiers stades. Dès le stade 3, une réduction à 0,6-0,8 g/kg/j est recommandée (2,31) ;
- Les troubles lipidiques sont aussi un facteur de risque d'une diminution des capacités de filtration glomérulaire. Une étude de Samuelson *et al* a mis en avant qu'un taux élevé de cholestérol total, de LDL-cholestérol et d'apolipoprotéine B vont induire une altération plus rapide de la filtration glomérulaire mais aussi une élévation de la protéinurie (37) ;
- L'équilibre glycémique joue aussi un rôle dans la progression de la maladie rénale chronique.

III.3.2. La tension artérielle et la protéinurie

C'est l'élément fondamental de la néphroprotection. En effet, l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur lorsque l'on parle de maladie rénale car elle participe à une évolution plus rapide de la dégradation rénale. L'hypertension artérielle provoque d'abord un épaississement intimal puis une diminution des fibres musculaires de la *media* résultant en une réduction du calibre des vaisseaux. Elle va aussi générer une ischémie glomérulaire ayant comme finalité la sclérose glomérulaire (38).

Les recommandations internationales K-DIGO de 2021 actualisées en 2024 préconisent une pression artérielle systolique (PAS) < 120 mmHg (31,36).

Afin de bien contrôler la tension artérielle, les traitements médicamenteux recommandés en première intention sont les bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA). Ils sont divisés en deux classes que sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes aux récepteurs à l'angiotensine II (ARAII). Leur rôle est à la fois hypotenseur et antiprotéinurique (36,38).

Ils vont réduire la pression artérielle systémique, générer une vasodilatation de l'artériole efférente ce qui induit une baisse de la pression intra glomérulaire. À travers ce fonctionnement, les IEC et les ARA II vont aussi permettre de réduire la protéinurie d'une façon bien plus importante que les autres anti-hypertenseurs (36,38).

III.3.2.1. Intérêt des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Les IEC et les ARA II sont des traitements de première intention dans la maladie rénale chronique en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques (2).

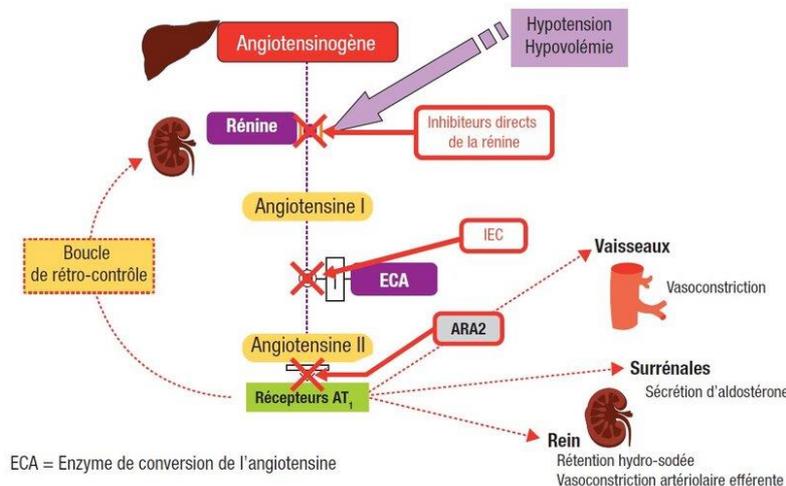


Figure 17 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et sites d'action des IEC et des ARA II

ADH : hormone antidiurétique ; ECA : enzyme de conversion à l'angiotensine ;
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

Source : CUEN. Éléments de physiologie rénale. *In Néphrologie*. Paris : Ellipses Marketing, 2020, p. 9-20.

Les études IDNT (Effet néphroprotecteur de l'irbésartan chez les patients atteints de diabète de type 2 avec une néphropathie)(39), et RENALL (Effets du losartan chez les patients diabétiques de type 2 avec une néphropathie) (40), ont mis en exergue la diminution du risque de doublement de la créatininémie de 20 % et 25 % respectivement. Elles ont aussi démontré une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale de 20 % et 28 % respectivement en utilisant un ARA II versus placebo indépendamment de l'effet antihypertenseur.

L'étude RENALL a aussi mis en avant une diminution de 35 % de la protéinurie. L'étude IRMA (Effet de l'irbésartan sur le développement de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2) met en évidence que l'irbésartan prévient le risque de développement d'une macro-albuminurie en diminuant la micro-albuminurie préexistante chez le patient diabétique de type 2 et néphrotique (41).

III.3.3. Limiter l'exposition aux produits néphrotoxiques

L'exposition professionnelle doit toujours être recherchée afin d'empêcher les répercussions de ces produits sur l'état de la fonction rénale.

L'exposition aux produits de contrastes iodés est aussi une cause potentielle d'altération rénale. Cette néphrotoxicité est très bien connue et a même conduit l'agence européenne du médicament (42) (EMA) et la société européenne de radiologie urogénitale (43) (ESUR) à établir des règles concernant leur utilisation.

L'utilisation de médicaments néphrotoxiques doit être évaluée pour chaque patient de manière indépendante. Certains médicaments sont identifiés comme néphrotoxiques (Annexe 4). Le rôle du pharmacien est primordial car c'est à lui que revient le rôle de l'analyse pharmaceutique. Il est d'autant plus important dans le cas de l'automédication où il est le seul professionnel à être consulté. Les AINS notamment sont des molécules dont la néphrotoxicité n'est plus à prouver et dont le libre accès en officine le rend facile d'utilisation.

Dans un contexte de prescription médicamenteuse, la HAS recommande le report du dernier DFGe connu du patient sur l'ordonnance afin de rendre claire et rapide la consultation de l'état rénal du patient. Cela permet au pharmacien dispensateur de s'assurer que les traitements prescrits ne comportent pas de risque d'accumulation faute d'élimination rénale. Lors du passage à l'officine, il est intéressant que le patient présente ses derniers résultats biologiques au pharmacien afin d'éviter l'utilisation d'un médicament (ex : AINS), complément alimentaire (ex : vitamine C) ou d'un produit de phytothérapie (ex : harpagophytum) si la fonction rénale actuelle du patient ne le permet pas (2).

Lors d'épisodes intercurrents sévères de diarrhées, vomissements, fortes chaleurs, ou d'une activité sportive très intense, l'arrêt total ou partiel de certains traitements est recommandé. En effet, certains médicaments (IEC, ARA II, iSGLT2, diurétiques, AINS, ...) peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë due à une perte hydrique importante (2).

III.3.4. La vaccination

Chez les patients atteints d'une MRC, le risque infectieux est plus grand. En effet, cette atteinte rénale chronique induit un déficit immunitaire modéré et une réponse immunitaire atténuée aux vaccins. De plus, toute infection présente un risque de détériorer la fonction rénale. La HAS recommande les vaccinations suivantes quel que soit le stade d'évolution et le risque de progression (2) :

- la grippe saisonnière ;
- les infections à pneumocoque ;
- le SARS-CoV-2 ;
- l'hépatite B : sujets séronégatifs et vaccinés non protégés (Ac Anti-HBs < 10 UI/L).

III.3.5. Rôle du pharmacien dans le parcours de soin

De nombreuses notions sont à obtenir par le patient. Ces notions doivent être abordées lors du parcours de soins (médecin généraliste, spécialistes, pharmacien, infirmier, diététicien, ...), et des séances d'éducation thérapeutique peuvent être proposées. Ces séances ont pour but d'aborder et d'être sûr de la bonne compréhension des différents éléments (Annexe 3).

Depuis 2012, la HAS reconnaît le pharmacien comme professionnel de santé ayant la possibilité de diriger une séance d'éducation thérapeutique. Il participe déjà à de nombreux entretiens concernant certains traitements comme ceux de l'asthme, l'anticoagulation orale, et les anti-cancéreux oraux mais aussi pour prévenir les femmes enceintes de la tératogénicité de certains principes actifs.

Depuis fin 2023, le pharmacien étant aussi habilité à administrer et à prescrire les vaccins inclus dans les recommandations, il peut maintenant être acteur de cet acte de prévention. Il lui est donc permis d'accompagner le patient atteint d'une MRC dans un contexte préventif en lui expliquant l'importance de la vaccination. Si le patient est enclin à cette option, l'entretien peut rapidement et simplement se conclure par un acte de vaccination à l'officine.

L'idée d'un entretien permettant d'aborder ces notions de néphroprotection serait intéressante et a été abordée lors d'une thèse d'exercice pharmaceutique rédigée par Bourgeois Alexia en 2024. Cet entretien comporterait plusieurs axes : des précisions sur les différents produits néphrotoxiques, sur les médicaments néphroprotecteurs et leur intérêt pour le patient mais aussi l'impact de l'alimentation sur l'évolution de la fonction rénale (44).

Elle mentionne aussi l'expérimentation TIRCEL EXTRA dirigée par l'association lyonnaise TIRCEL, et mettant en œuvre une campagne de dépistage rapide de la maladie rénale chronique au sein d'officines. Il était proposé aux patients de réaliser une mesure de la pression artérielle systolique et diastolique, un dosage capillaire de la créatinine ainsi que la réalisation d'une bandelette urinaire. Ce type de démarche rapide et accessible, permet de détecter une MRC plus précocement afin d'instaurer au plus tôt les mesures de néphroprotection et d'orienter les patients pour un suivi médical (44).

IV. Les iSGLT2 ou « gliflozines »

IV.1. Historique

C'est en 1835 que deux chimistes belges, Laurent-Guillaume de Koninck (1809-1887) et Jean-Servais Stas (1813-1891) firent la découverte de la phloridzine qu'ils arrivèrent à isoler d'après l'écorce des racines de pommier. Cette molécule aurait « une saveur, d'abord légèrement douceâtre, se changeant en amertume et devenant astringente peu après » (45) et des propriétés antipyrétiques et anti-infectieuses lui ont été attribuées (45,46).

Un demi-siècle plus tard, en 1885, le professeur Von Mering (1849-1908), précurseur sur l'utilisation du paracétamol comme antalgique et antipyrétique, spécula sur l'action de la phloridzine : « La substance peut induire la glycosurie en modifiant quelque chose dans le rein » (46). Von Mering parla alors de « diabète artificiel » car le diagnostic d'un diabète classique reposait à l'époque sur une glycosurie (47).

Un an plus tard, ce dernier expérimenta l'administration de phloridzine à un chien à hauteur d'1 g par kilo en per os. Les résultats sont sans appel, une glucosurie importante est notifiée jusqu'à 15 g/100mL et peu importe si l'animal « était à jeun pendant des semaines ou nourris à base de glucides ou de viandes » (47). Von Mering distingue tout de même ce « diabète artificiel » d'un diabète classique car même si la glucosurie est présente dans les deux cas de figure, la glycémie est aussi augmentée dans le cas d'un diabète classique alors qu'elle est diminuée dans un « diabète artificiel ». L'impact au niveau rénal de cette molécule est très rapidement compris par Von Mering et sera mis en avant avec Oskar Minkowski (1858-1931) (47). Il mettra aussi en exergue la majoration de la glycosurie chez des animaux rendus diabétiques après l'administration de la phloridzine même en fin de vie (45). L'action rénale de la phloridzine a aussi été démontrée chez l'homme avec une possibilité de « produire 6-8 % d'urines sucrées chez l'homme » (47).

Après un siècle au placard, c'est en 1987 que la phloridzine est utilisée afin de faire baisser les glycémies des animaux hyperglycémiques. L'équipe de DeFronzo élaborera la théorie selon laquelle une hyperglycémie chronique inhiberait la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans ainsi que la sensibilité des tissus à l'insuline. La normalisation via l'administration de phloridzine de l'hyperglycémie chronique a mis en avant une amélioration de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité des tissus à celle-ci (47,48). Ces notions sont d'ailleurs toujours d'actualité dans la prise en charge du diabète. La mauvaise tolérance digestive due à une absence de sélectivité des cotransporteurs SGLT1 et SGLT2 entraîne une diarrhée osmotique, ce qui explique son absence en médecine humaine (23,47).

Puis dans les années 1990, un dérivé de la phloridzine a été développé au Japon, le T-1095 qui se montra efficace dans le traitement du diabète mais comme sa cousine, cette molécule n'était pas sélective et donc le profil d'effets indésirables majeurs était important (49).

En novembre 2012, la première molécule appartenant à la classe des iSGLT2 est approuvée par l'EMA. Il s'agit de la dapagliflozine, commercialisée sous le nom FORXIGA™ par le laboratoire AstraZeneca au sein de l'union européenne (50). Ensuite, les autres iSGLT2 comme la canagliflozine, l'empagliflozine, l'ertugliflozine et la sotagliflozine ont aussi été autorisés par l'EMA.

Après avoir rejeté la demande de commercialisation de la dapagliflozine, la Food and Drug Administration (FDA) accepta finalement, en mars 2013, de commercialiser la canagliflozine (51).

La Haute Autorité de Santé (HAS) accorde alors à la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine un avis favorable à un remboursement par l'assurance maladie. Ce n'est qu'en 2020 qu'un accord commercial est trouvé avec AstraZeneca pour que la dapagliflozine devienne le premier inhibiteur du SGLT2 en France.

Actuellement, les spécialités commercialisées en France sont : FORXIGA (dapagliflozine), JARDIANCE (empagliflozine), INVOKANA (canagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine), SYNJARDY (empagliflozine/metformine) (52).

IV.2. Pharmacocinétique

Ici, il ne sera détaillé que les propriétés des molécules présentes sur le marché français.

IV.2.1. Absorption

Après administration, l'absorption des iSGLT2 est rapide. Les concentrations plasmatiques maximales seront atteintes en 1 à 2 heures pour l'empagliflozine et la canagliflozine et en 2 heures pour la dapagliflozine à la suite d'une prise à jeun. La biodisponibilité varie de 65 % pour la canagliflozine à 78 % pour la dapagliflozine (53–55).

Il est important de noter que l'administration d'un repas riche en lipides et en calories peut modifier l'absorption de certaines gliflozines. Dans le cas de la dapagliflozine, il a été observé une réduction de la concentration maximale C_{max} de 50 % et un allongement du temps T_{max} d'1 heure pour atteindre ce pic de concentration plasmatique sans aucun impact sur l'aire sous la courbe (ASC) (53–55).

Aucune variation de l'ASC n'a été observée pour la canagliflozine entre une prise à jeun et une prise lors d'un repas riche. L'absorption de l'empagliflozine est quant à elle impactée par ce repas car l'ASC diminue d'environ 16 % et la C_{max} de 37 % lors d'un repas riche en lipides et en calories (53–55).

Ces variations n'ont pas démontré d'impact clinique significatif pour recommander une prise en dehors ou durant un repas. À noter qu'il n'y a pas de différence significative de ces absorptions entre des patients sains et des patients atteints de diabète de type 2 (53–55).

IV.2.2. Distribution

Le volume moyen de diffusion à l'état d'équilibre est de 118 litres pour la dapagliflozine, 73,8 litres pour l'empagliflozine et de 83,5 litres pour la canagliflozine. La liaison aux protéines plasmatiques est respectivement de 91 %, 86 % et 99 %. Ces données n'ont pas subi de modification vis-à-vis d'éventuelles insuffisances rénales ou hépatiques (53–55).

IV.2.3. Biotransformation

Ces 3 gliflozines sont métabolisées essentiellement par O-glucuronidation via l'uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A9 mais aussi par les UGT2B4 pour la canagliflozine et UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9 pour l'empagliflozine ce qui aboutit à la transformation de métabolites inactifs. La métabolisation par le CYP reste une voie très minoritaire chez l'homme et aucune modification des isoenzymes du CYP450 n'a impacté les concentrations plasmatiques (53–55).

IV.2.4. Élimination

Les demi-vies d'élimination sont plutôt proches avec une moyenne de 12,9 heures pour 10 mg de dapagliflozine, 12,4 heures pour l'empagliflozine et entre 10,6 et 13,1 heures en fonction de la dose de canagliflozine, respectivement 100 et 300 mg (53–55).

L'élimination des gliflozines se fait via l'urine et les fèces avec une certaine variabilité en fonction de la molécule utilisée.

La dapagliflozine est principalement éliminée par voie urinaire en comptant moins de 2 % de molécule sous forme inchangée contre 15 % dans les selles. Il est précisé qu'après une administration de 50 mg de dapagliflozine marquée au carbone¹⁴, on retrouve 94 % de cette dose dont 75 % dans les urines et 21 % dans les fèces (53).

L'empagliflozine est répartie de manière plus égale car après l'administration de la molécule marquée au carbone 14, il est retrouvé environ 41 % de la radioactivité dans les fèces sous forme inchangée et 54 % dans l'urine dont la moitié est sous forme originelle (55).

La canagliflozine, après marquage au carbone 14 se retrouve à hauteur d'environ 52 % dans les fèces, en très grande majorité sous forme originelle et environ 33 % dans l'urine en quasi-totalité sous forme métabolisée (54).

IV.2.5. Variabilités pour les populations particulières

IV.2.5.1. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chez les patients, atteints de diabète de type 2 ou non, provoque une surexposition systémique aux différentes molécules de la classe des iSGLT2 causée par un défaut d'élimination.

À l'équilibre et après administration de 20 mg de dapagliflozine par jour sur 1 semaine, les patients diabétiques de type 2 et souffrant d'une insuffisance rénale chronique légère, modérée ou sévère ont été surexposés à la molécule à hauteur de 32 %, 60 % et 87 % respectivement par rapport à un patient DT2 dont la fonction rénale était normale (53).

À noter que l'élimination du glucose a diminuée en rapport avec la fonction rénale soit 85 g/jour chez un patient DT2 avec une fonction rénale normale puis 52 g/jour, 18 g/jour et 11 g/jour respectivement chez les patients DT2 et insuffisants rénaux léger, modéré, sévère. L'aire sous la courbe (ASC) est augmentée chez les patient atteints d'IRC mais aucune différence significative n'est observée chez les patients IRC avec un DT2 ou non (53).

L'ASC pour l'empagliflozine augmente chez les patients IRC de 18 %, 20 % 66 % et 48 % catégorisées comme légère, modérée, sévère et terminale respectivement par rapport à une fonction rénale normale. Cependant les Cmax étaient identiques chez un sujet sain et chez les patients insuffisants rénaux modérés et terminaux alors qu'une élévation d'environ 20 % est observée chez les patients IRC léger et sévère (55).

Pour la canagliflozine, la Cmax a subi une augmentation de 13 % chez les patients IRC léger et 29 % chez les patients IRC modéré et sévère par rapport au sujet avec une fonction rénale normale. L'ASC a été augmentée de 17 %, 63 % et 50 % chez les sujets IRC léger, modéré et sévère respectivement par rapport à une fonction rénale normale. En revanche chez le sujet en IRC terminale l'ASC est identique avec le sujet sain (54).

Ces variations, en fonction de l'état de la fonction rénale du patient, sont importantes à prendre en compte. De manière générale il n'est pas recommandé d'initier un iSGLT2 lorsque le DFGe est inférieur à 20 mL/min/1,73m² et 25 mL/min/1,73m² pour la dapagliflozine. La dapagliflozine ne nécessite pas d'adaptation de dose dans le cas de patient atteint de maladie rénale et la dose minimale de 10 mg et 100 mg sera recommandée pour l'empagliflozine et la canagliflozine respectivement (53–55).

Ces données montrent aussi que lorsque la fonction rénale progresse en dessous d'un DFGe de 45 mL/min/1,73m², l'efficacité des iSGLT2 est diminuée jusqu'à une supposée inefficacité à partir de 30 mL/min/1,73m² (53–55).

IV.2.5.2. Insuffisance hépatique

La réduction de métabolisation engendrée par l'insuffisance hépatique va créer des augmentations des Cmax et des ASC moyennes. Ces variations n'engendrent aucune adaptation des doses utilisées. Cependant l'utilisation des iSGLT2 lors d'une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée sauf la dapagliflozine qui peut être instaurée à 5 mg voire 10 mg si la tolérance est bonne (53–55).

Tableau 3 : Augmentation des Cmax plasmatiques et des ASC moyennes en fonction du grade d'insuffisance hépatique (classification Child-Pugh) par rapport à un sujet sain

IH : insuffisance hépatique ; Cmax : concentration maximale ; ASC : aire sous la courbe

Sources : EMA. **Résumé des caractéristiques du produit**, Forxiga/Jardiance/Invokana.

		IH légère	IH modérée	IH sévère
Dapagliflozine	Cmax	12%	36%	40%
	ASC	12%	36%	67%
Empagliflozine	Cmax	4%	23%	48%
	ASC	23%	47%	75%
Canagliflozine	Cmax	107%	96%	/
	ASC	110%	111%	/

IV.2.5.3. Autres variabilités

Plusieurs éléments physiologiques peuvent entraîner quelques modifications vis-à-vis de l'élimination et/ou de la métabolisation des iSGLT2 comme le sexe, l'ethnie, la masse corporelle, ou bien l'âge notamment dans le cas d'un sujet âgé dont la fonction rénale est altérée physiologiquement. Seul un polymorphisme génétique entraînant une modification des enzymes UGT1A9 et UGT2B4 ont conduit à une élévation d'environ 20 % de l'ASC sans impact clinique significatif.

Tableau 4 : Potentiel impact pharmacocinétique de la dapagliflozine, de l'empagliflozine et de la canagliflozine en fonction des variabilités inter populations

ASC : Aire sous la courbe ; IMC : indice de masse corporelle

Sources : EMA. **Résumé des caractéristiques du produit**, Forxiga/Jardiance/Invokana.

	Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine
Sujet >65 ans	Aucune variation mais attention à la fonction rénale		
Pédiatrie	Aucune différence chez l'enfant de 10 à 17 ans par rapport à l'adulte		
Sexe	ASC moyenne est supérieure de 22 % chez la femme	Aucune différence cliniquement significative	
Ethnie	Aucune différence cliniquement significative	ASC a subi une augmentation de 13,5 % chez le sujet asiatique avec un IMC de 25 kg/m ²	Aucune différence cliniquement significative
Masse corporelle	La diminution de la masse corporelle peut conduire à une plus grande exposition à la molécule et inversement même s'il n'y a pas d'impact cliniquement significatif		

IV.3. Pharmacodynamie

IV.3.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2) sont des molécules hypoglycémiantes dont le mécanisme principal consiste à bloquer les cotransporteurs du SGLT2 qui sont responsables d'environ 90 % de la réabsorption rénale du glucose (21). Cette inhibition va ainsi conduire à une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose mais aussi du sodium.

La quantité de glucose excrétée dans les urines n'est pourtant pas celle attendue après l'inhibition des SGLT2. En théorie, cette inhibition conduirait à une augmentation de la glycosurie à près de 160 g par jour, or selon une étude de Muhammad A *et Al* publiée en 2013, la glycosurie après inhibition totale des SGLT2 serait de 60 g par jour ce qui est bien loin du résultat espéré. Ce phénomène s'explique par le fait qu'après blocage des SGLT2 les cotransporteurs SGLT1, présents majoritairement dans le segment S3 du tubule proximal, augmentent leur capacité à réabsorber le glucose allant de 20 g par jour à près de 120 g par jour lorsque ces derniers se trouvent dans un état de totale occupation (21).

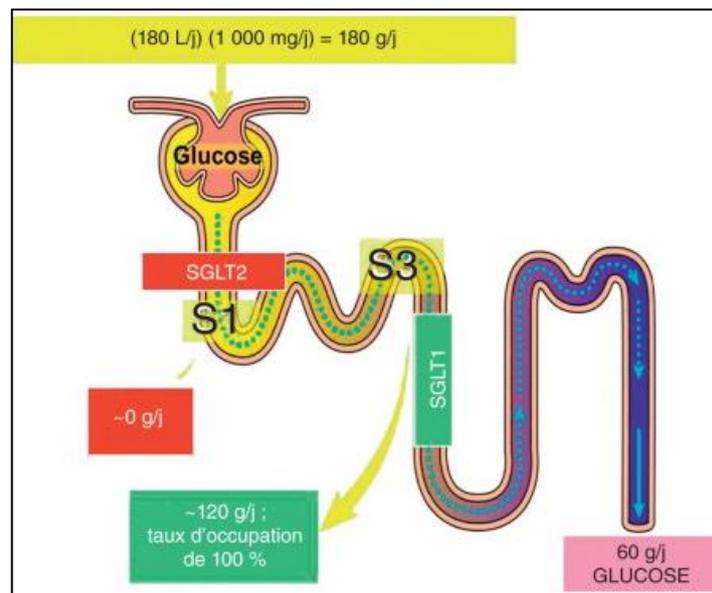


Figure 18 : Réabsorption rénale du glucose en présence d'une inhibition complète du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

S1 : segment S1 du tubule proximal ; S3 : segment S3 du tubule proximal ; SGLT1 : cotransporteur sodium-glucose de type 1 ; SGLT2 : cotransporteur sodium glucose de type 2

Source : Girard J. Mécanismes d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2015, vol. 9, n°1, p. S10-S16.

La question d'un blocage des 2 cotransporteurs complet du SGLT2 et partiel du SGLT1 fut évoquée à travers un inhibiteur non spécifique des SGLT2/SGLT1 : la phloridzine. Mais son utilisation a été mise de côté car comme dis précédemment, il apparaît rapidement des troubles de l'absorption du glucose et du galactose ainsi que de fortes diarrhée chez les patients traités (23).

IV.4. Les diverses indications

IV.4.1. Le diabète de type 2

IV.4.1.1. Recommandations générales

Dans un premier temps, le diabète de type 2 se prend en charge avec des mesures nutritionnelles et une activité physique adaptée. Ces mesures sont appelées des « modifications thérapeutiques du mode de vie » (MTMV). L'éducation thérapeutique du patient tout au long de sa pathologie est primordiale pour améliorer la compréhension de sa pathologie (56).

Lorsque les mesures MTMV ne suffisent plus, une prise en charge pharmacologique est envisagée. En l'absence de signes cliniques, d'hyperglycémies sévères ou d'autres situations particulières, le traitement se base sur une monothérapie. Celle-ci s'appuie sur la metformine, qui reste à ce jour, la meilleure option du fait de son rapport bénéfices/risques et de son coût (56).

En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, il est possible d'utiliser un autre traitement en monothérapie comme les iDPP4 ou les iSGLT2. Il est bien entendu possible de retrouver ces traitements sous bithérapie ou trithérapie.

IV.4.1.2. Usages des iSGLT2

Concernant les iSGLT2, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont indiquées « chez l'adulte et l'enfant de 10 ans ou plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique » :

- « En monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance » ;
- En complément « d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2 » (53,55,57,58).

La canagliflozine propose les mêmes indications mais uniquement chez l'adulte (54).

IV.4.2. La maladie rénale chronique

IV.4.2.1. Action des iSGLT2 sur la maladie rénale chronique

Du fait de leur mécanisme d'action, les iSGLT2 ont une action néphroprotectrice avérée. La diminution de la réabsorption du glucose et du sodium au niveau tubulaire permet une diminution de la volémie. C'est cette hypovolémie qui conduit à une diminution de la pression artérielle mais aussi de la précharge et de la postcharge au niveau cardiaque (53–55).

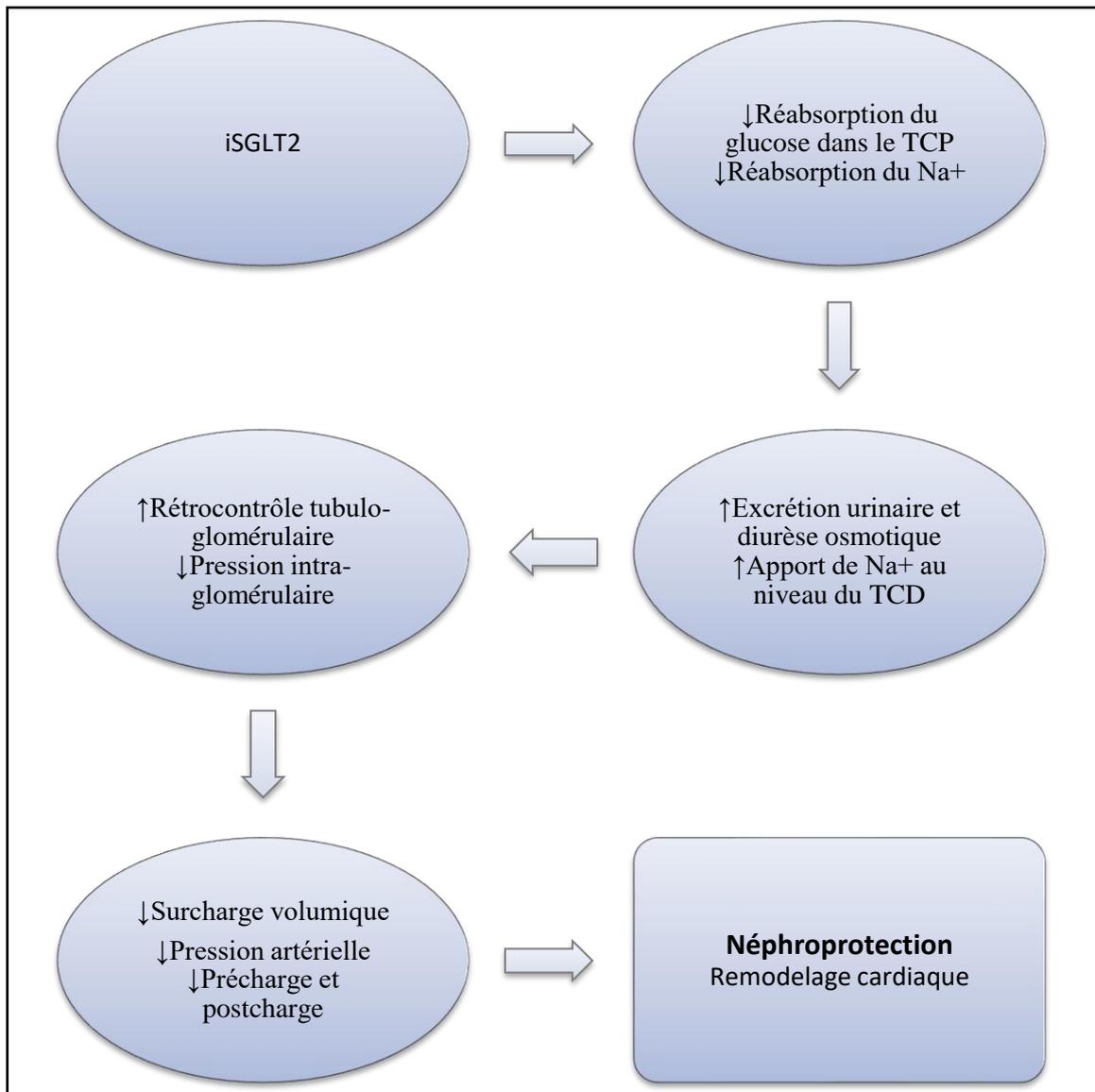


Figure 19 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dans la néphroprotection

iSGLT2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, TCP : tube contourné proximal, TCD : tube contourné distal

Source : Société Française de Pharmacie Clinique. L'intérêt de la dapagliflozine dans la maladie rénale chronique. **SFPC**, 2023.

IV.4.2.2. Intérêts des iSGLT2 dans la MRC

IV.4.2.2.1. Réduction de la progression de la MRC

L'intérêt des iSGLT2 dans la maladie rénale chronique en tant que néphroprotecteur a été démontrée à travers de nombreuses études. Les deux études pivots ayant permis la généralisation des iSGLT2 chez les patients atteints d'une MRC avec ou sans diabète sont EMPA-KIDNEY (59), et DAPA-CKD (60). De plus, des méta-analyses ont appuyé ces résultats (61).

IV.4.2.2.1.1. EMPA-KIDNEY

L'essai EMPA-KIDNEY porte sur l'intérêt de l'empagliflozine dans la lutte contre la progression de la maladie rénale chronique chez 6609 patients insuffisants rénaux chroniques. Les patients inclus avaient un DFGe compris entre 20 et 45 mL/min/1,73m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73m² associé à une albuminurie supérieure à 200 mg/g.

Le critère d'évaluation principal d'évolution de la maladie rénale chronique est un composite défini par la survenue d'une insuffisance rénale terminale, d'une diminution du DFGe de plus de 10 mL/min/1,73m², d'une baisse de plus de 40 % du DFGe par rapport à la valeur de référence initiale, un décès de cause rénale ou un décès de cause cardio-vasculaire.

Avec un suivi médian de 2 ans, la progression de la pathologie rénale ou un décès d'origine cardio-vasculaire est survenu chez 13,1 % des patients dans le groupe traité par empagliflozine contre 16,9 % dans le groupe placebo soit un rapport de risque de 0,72 ([IC] à 95 %, 0,64 à 0,82 ; p < 0,001) (Annexe 5).

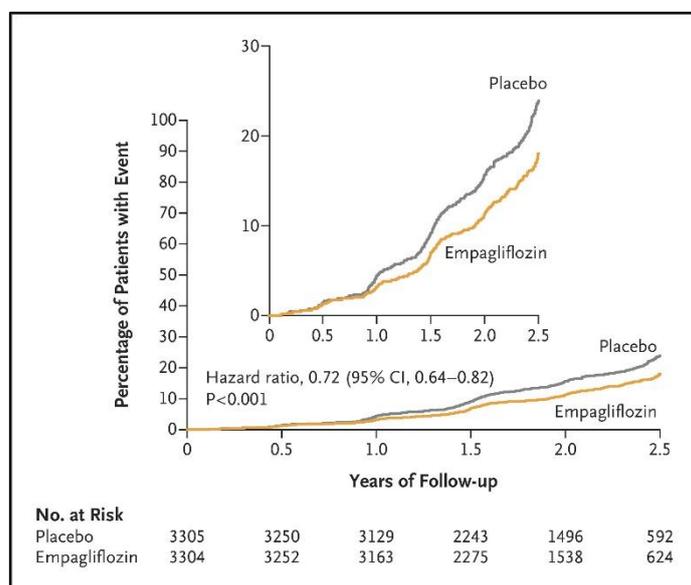


Figure 20 : Comparaison de la progression de la maladie rénale ou des décès d'une cause cardiovasculaire entre les patients traités par empagliflozine et ceux par placebo sur 2,5 ans durant l'essai EMPA-KIDNEY

CI : intervalle de confiance

Source : Herrington *et al.* Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 388, n°2.

IV.4.2.2.1.2. DAPA-CKD

L'essai DAPA-CKD a mis en avant le rôle de la dapagliflozine dans l'évolution du DFGe chez des patients DT2 ou non ayant un DFGe entre 25 et 75 mL/min/1,73m², un RAC de 200 à 5000. Le critère composite principal est défini par une baisse du DFGe d'au moins 50 %, d'une insuffisance rénale terminale ou d'un décès ayant pour cause une lésion rénale ou cardiovasculaire. L'utilisation de la dapagliflozine a réduit de 39 % le risque relatif du critère composite principal (Annexe 6).

Comme pour l'empagliflozine, l'initiation de l'iSGLT2 a conduit à une diminution du DFGe. Ainsi, il y a une grande différence de diminution du DFGe au cours des deux premières semaines mais les courbes s'inversent après cette période.

Au cours des 30 mois, les patients sous dapagliflozine ont subi une diminution de 2,86±0,11 mL/min/1,73m² contre 3,79±0,11 mL/min/1,73m² pour les patients sous placebo. Néanmoins, après la deuxième semaine, l'écart de diminution du DFGe entre les patients sous iSGLT2 et sous placebo est plus important (1,67±0,11 mL/min/1,73m² et 3,59±0,11 mL/min/1,73m² respectivement) (60) (Annexe 7).

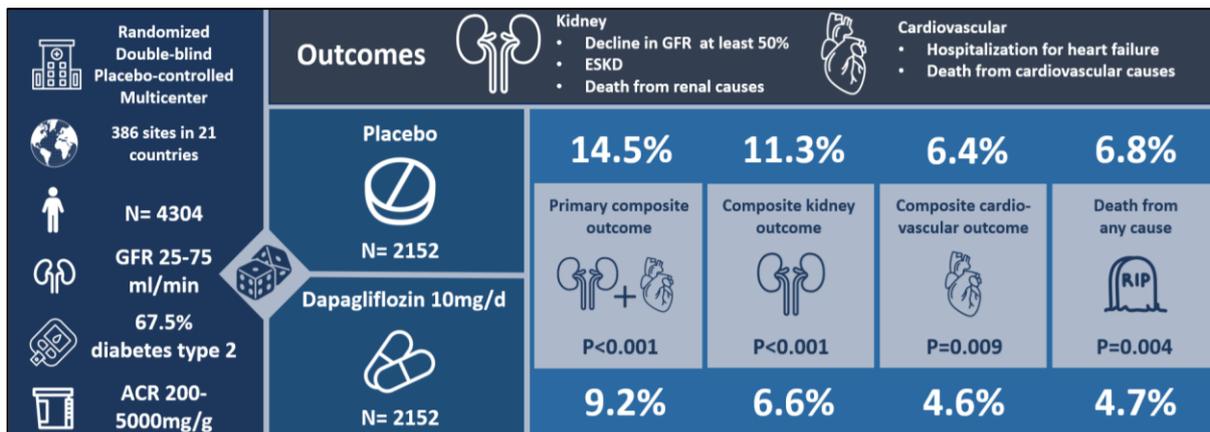


Figure 21 : Représentation des principaux résultats de l'étude DAPA-CKD

GFR : débit de filtration glomérulaire, ESKD : insuffisance rénale terminale, ACR : ration albuminurie/créatininurie

Source : Heerspink HJL *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 385, n°15.

Visuel : Denisse Arellano

IV.4.2.2.2. Réduction du risque d'IRA, de la mortalité cardiovasculaire et autres bénéfices des iSGLT2

Une méta-analyse comprenant 13 essais contre placebo dont DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY et dénombrant plus de 90 000 participants met en avant une réduction de risque composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire de 23 %. (31,61) (Annexe 8).

Elle met aussi en évidence une diminution du risque d'insuffisance rénale aiguë de 23 % lors de l'utilisation d'un iSGLT2 par rapport à un placebo (31,61) (Annexe 9).

La diminution du risque de progression vers une insuffisance rénale terminale a aussi été mise en lumière par cette même méta-analyse. Les preuves chez les patients non diabétiques sont modérées notamment à cause de certaines imprécisions. Mais les données issues de cette analyse montrent clairement un bénéfice quant à la réduction de la progression de la MRC vers des traitements de suppléance (31,61) (Annexe 10).

De plus, les iSGLT2 permettent une réduction significative des taux d'acide urique sanguins, de la pression artérielle, du risque d'hyperkaliémie et d'hospitalisation de toutes causes (31).

IV.4.2.3. Usages des iSGLT2

L'initiation de la dapagliflozine pourra être faite si l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA II pendant au moins 4 semaines n'a pas montré d'efficacité lorsque le débit de filtration est compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et le RAC urinaire entre 200 et 5 000 mg/g. L'empagliflozine devra répondre aux mêmes attentes mais le patient cible devra avoir un DFGe compris entre 20 et 45 mL/min/1,73m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73m² si le RAC urinaire est ≥ 200 mg/g (62,63).

Tableau 5 : Visualisation de la possibilité d'usage des gliflozines en fonction du stade d'évolution de la maladie rénale chronique, du débit de filtration glomérulaire estimé et du rapport albuminurie/créatininurie

MRC : maladie rénale chronique, DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé, RAC : rapport albuminurie/créatininurie, CV : cardiovasculaire, IC : insuffisance cardiaque

Source : Société Francophone du Diabète. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2023, vol.19, n°4.

Stade MRC et DFGe (ml/min/1,73m ²)	A1 (RAC < 30 mg/g)	A2 (RAC : 30-199)	A2 (RAC : 200-299)	A3 (RAC > 300)
Stade 1 (>90)				
Stade 2 (60-89)				
Stade 3a (45-59)				
Stade 3b (60-44)				
Stade 4 (20-29)				
Stade 4 (15-19)				
Stade 5 (<15)				

	Si diabète de type 2 et prévention CV secondaire ou risque CV élevée, ou IC
	Si déclin rapide du DFGe ou diabète de type 2 et prévention CV secondaire ou risque CV élevé, ou IC
	Néphroprotection et cardioprotection avec ou sans diabète de type 2
	Ne pas initier de gliflozine mais poursuite possible si déjà dans la prise en charge jusqu'au stade terminal.

IV.4.3. Usage des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque

Selon la HAS, l'empagliflozine est le traitement de première intention lors d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (64).

La dapagliflozine et l'empagliflozine peuvent tous les deux être proposés en ajout des traitements standards chez le patient adulte avec FEVG $\leq 40\%$ pour les stades II à IV et depuis février 2023 pour les adultes avec une FEVG $\geq 40\%$ (53,55,65,66).

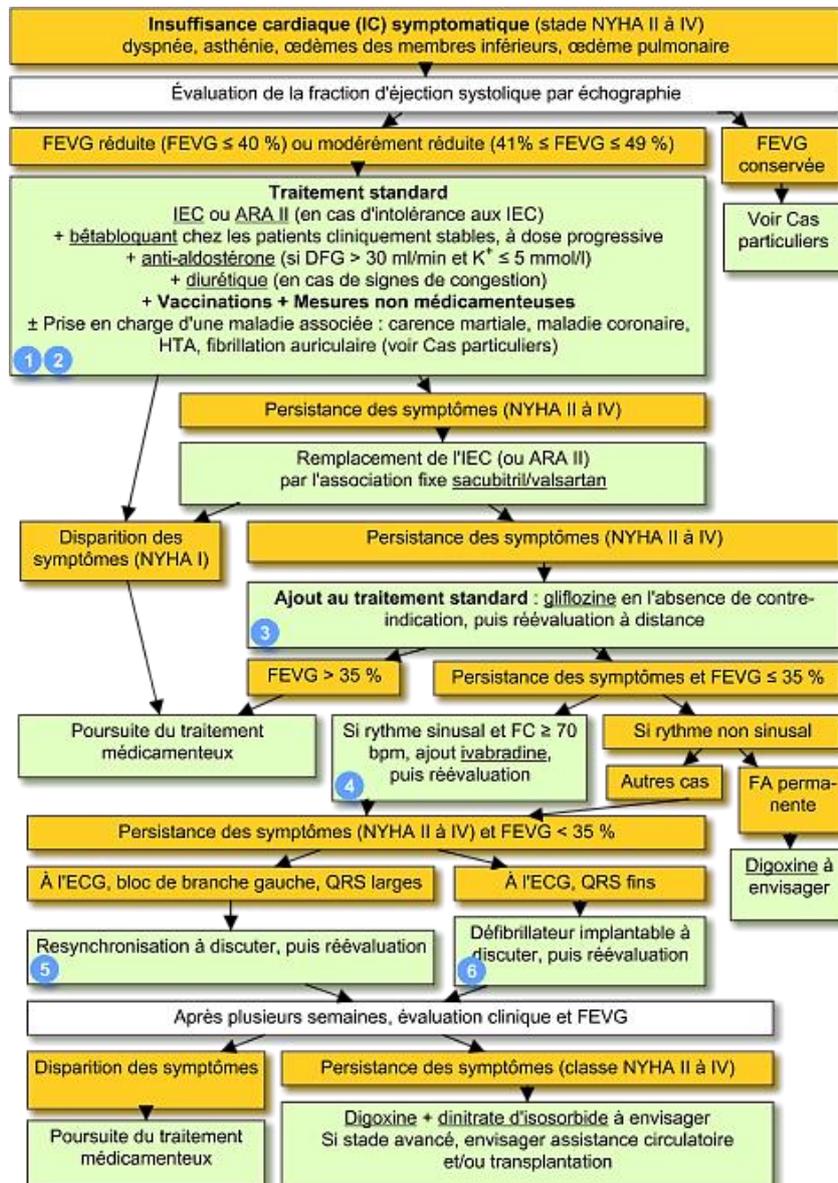


Figure 22 : Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique

NYHA : New York Heart Association, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II : antagonistes aux récepteurs à l'angiotensine II, DFG : débit de filtration glomérulaire, FC : fréquence cardiaque, ECG : électrocardiogramme, FA : fibrillation atriale

Source : VIDAL recommandations. Insuffisance cardiaque chronique, 2022.

IV.5. Posologie et modalités d'administration

Tableau 6 : Posologie des iSGLT2 commercialisées en France en fonction de leurs indications au 1 juillet 2024 et la variation de dose en fonction des particularités de population

DT2 : diabète de type 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; MRC maladie rénale chronique ; IR : insuffisant rénal ; IH : insuffisant hépatique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2

Sources : EMA. **Résumé des caractéristiques du produit**, Forxiga/Jardiance/Invokana.

		Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine	Précisions
Indications	DT2	10 mg / jour	10 mg / jour Max 25 mg / jour Si DFGe > 60 mL/min/1.73m ²	100 mg / jour Max 300 mg / jour Si DFGe > 60 mL/min/1.73m ²	Diminution de la dose de l'iSGLT2 si association avec insuline ou sulfamide hypoglycémiant pour éviter l'hypoglycémie
	IC		10 mg /jour	Pas d'indication	/
	MRC		10 mg /jour	Pas d'indication	/
Populations particulières	IR	10 mg / jour	10 mg /jour	100 mg / jour Si DFGe < 60 mL/min/1.73m ²	Si DFGe < 45 mL/min/1.73m ² , un traitement hypoglycémiant doit être envisagé car faible efficacité des iSGLT2 Si DFGe < 30 mL/min/1.73m ² , l'efficacité de l'iSGLT2 est négligeable
	> 65 ans			100 à 300 mg /jour En fonction de l'indication	Prendre en compte le risque d'hypovolémie et l'IR physiologique
	10 – 18 ans		10 à 25 mg / jour En fonction de l'indication	Pas d'indication	Pas d'indications pour IC et MRC Aucune donnée < 10 ans
	IH		5mg puis 10mg si bonne tolérance	100 à 300 mg /jour En fonction de l'indication	Seule dapagliflozine si IR sévère
Mode d'administration	La prise peut se faire à tout moment de la journée pendant ou hors des repas Une seule prise par jour		La prise devra se faire préférentiellement avant le premier repas de la journée Une seule prise par jour	Avaler le comprimé entier	

IV.6. Les effets indésirables fréquents

IV.6.1. Hypoglycémie

En inhibant le SGLT2, les gliflozines risquent de provoquer une hypoglycémie mais seulement lors d'une association avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline. Dans ce cas, une adaptation de la dose du traitement hypoglycémiant est recommandée.

Les gliflozines seules ont un risque négligeable de provoquer une hypoglycémie dû au fait qu'elles n'impactent pas la sécrétion d'insuline ni la production de glucose endogène lors d'une réponse hypoglycémique (53–55,67,68) (Annexe 11).

Tableau 7 : Recommandations afin de prévenir le risque d'hypoglycémie causé par les insulines ou les sécrétagogues d'insuline (sulfamide ou glinide) s'ils font partie de la prise en charge initiale

HbA1c : hémoglobine glyquée.

Source : Société Francophone du Diabète. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2023, vol.19, n°4.

Antécédents d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois et HbA1c supérieure à 7 %

Diminution de la dose d'insuline de 10 %

Ou diminution de la dose du sulfamide ou de la glinide de 50 %

Intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements

L'avis de diabétologue peut être utile

HbA1c supérieure à 8 % sans antécédents d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois

Pas d'ajustement de l'insuline, des sulfamides ou des glinides

HbA1c entre 7,1 et 8 %

Diminution de la dose d'insuline de 10 %

Ou diminution de la dose du sulfamide ou du glinide de 50 %

Intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements.

HbA1c inférieure ou égale à 7 %

Diminution de la dose d'insuline de 20 %

Ou arrêt du sulfamide ou du glinide

Intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses d'insuline, voire de reprendre les traitements arrêtés

IV.6.2. Les infections urinaires et génitales

Le risque d'infection urinaire lors de traitements par une gliflozine a été identifié lors des premières études et se caractérise par des infections urinaires basses, peu à modérément sévères avec de rares cas de pyélonéphrite par exemple (67). Cependant, des études récentes ont montré qu'il n'y avait pas de risque significatif d'une augmentation de la fréquence des infections urinaires vis-à-vis des iDPP-4 ou des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez le patient DT2 (69,70). Seule l'utilisation quotidienne de 10 mg de dapagliflozine a montré une augmentation significative du risque d'infection urinaire versus placebo (71).

Quant aux infections génitales, c'est l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients traités par iSGLT2 (53–55). On retrouve un risque entre 2 et 6 fois plus important lors de l'utilisation des gliflozines par rapport au placebo avec une majorité d'évènements lors des premiers mois d'initiation (71,72). Dans la plupart des cas, il s'agit de vulvovaginite chez la femme et de balanite chez l'homme et ces affections sont bénignes. Un antifongique local ou per os en prise unique suffit dans la majorité des cas à traiter l'infection (67) (Annexe 12).

Pour diminuer les risques d'infections génitales, il est recommandé aux patients :

- d'éviter le port de pantalons trop serrés ;
- de privilégier le port de sous-vêtements en coton ;
- de changer fréquemment de sous-vêtement et/ou de protection intime ;
- de pratiquer un essuyage d'avant en arrière pour les femmes et une hygiène plus prononcée chez les hommes notamment non circoncis.

En cas d'infection génitale, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement par iSGLT2. L'utilisation d'un savon de toilette à pH physiologique, voire l'application d'un traitement local est, la plupart du temps, suffisante (73).

Si une infection urinaire simple (cystite) apparaît, l'arrêt de la gliflozine n'est pas non plus recommandé. Le traitement sera tout de même réévalué si ces épisodes sont fréquents, c'est-à-dire plus de 4 épisodes par an (73).

IV.6.3. Déplétion volumique

La natriurèse liée aux iSGLT2 peut être un élément favorisant une déplétion volumique et, par cascade, certains troubles comme l'hypotension orthostatique, les vertiges ou un état de déshydratation. Une méta-analyse montre une augmentation du risque de près de 20 % des évènements liés à une déplétion volumique chez des patients sous iSGLT2 par rapport au placebo (74), ce qu'appuient certaines études (Annexe 13) mais aussi le RCP des trois gliflozines. Cependant d'autres études ne mettent pas en avant une différence significative (Annexe 13).

Le risque d'apparition de ces évènements reste faible mais une attention particulière doit être prévue surtout si le patient est traité par un diurétique ou un autre traitement à activité hypovolémique.

IV.6.4. Acidocétose diabétique

Chez le patient diabétique de type 2, le risque d'acidocétose est très faible (1 à 2 cas pour 1 000 patients). Cependant ce risque est presque doublé lors de l'utilisation d'une gliflozine. Ces acidocétoses favorisées par les iSGLT2 sont décrites comme euglycémiques. Le risque chez un patient non diabétique traité par une gliflozine paraît être le même *versus* placebo (Annexe 11) (73).

Une cétonémie peut être réalisée par le patient en cas de signe non spécifique comme des « nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, asthénie inhabituelle ou somnolence » (73).

IV.6.5. Gangrène de Fournier

Cette fasciite nécrosante est extrêmement rare mais c'est une urgence médico-chirurgicale avec un taux de mortalité important. L'apparition d'une gangrène de Fournier sous iSGLT2 a été décrite quelques fois. En 2018, La FDA a émis une alerte concernant une augmentation des cas sous gliflozine. En effet, près de 12 cas entre mars 2013 et mai 2018 ont été recensés chez des patients DT2. Néanmoins, il n'a pas été observé de hausse significative de ce risque dans les différentes études (Annexe 11). L'étude avec la plus grande envergure (large population et long temps de suivi) n'a référencé qu'un seul cas sous dapagliflozine contre 5 sous placebo (73).

Si un tel effet indésirable est suspecté (douleur, sensibilité, érythème, tuméfaction génito-périnéale le tout accompagné d'une fièvre ou de malaises), l'iSGLT2 doit être arrêté sur le champ et un traitement rapide doit être apporté.

IV.7. Interactions médicamenteuses

IV.7.1. Les diurétiques

Il est nécessaire d'établir une surveillance lors de l'utilisation concomitante d'iSGLT2 et d'un diurétique de l'anse ou d'un diurétique thiazidique. Cette association peut entraîner une déshydratation et/ou une hypovolémie (53–55).

IV.7.2. Les insulines et les sécrétagogues d'insuline

Les traitements qui sont susceptibles d'entraîner une hypoglycémie comme l'insuline ou les sulfamides hypoglycémisants nécessitent une précaution particulière. En effet, l'association avec les iSGLT2 peut augmenter le risque d'hypoglycémie iatrogène (53–55).

IV.7.3. Les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Certains inducteurs enzymatiques comme la rifampicine conduisent à une baisse de l'exposition aux iSGLT2 lors de leur co-administration. Concernant la dapagliflozine, une baisse de l'aire sous la courbe de 22 % a été observée et de 53 % pour l'empagliflozine. Cette diminution n'a pas été cliniquement significative. La baisse de l'ASC est de 51 % pour la canagliflozine avec une diminution de la Cmax de 28 % et est considérée comme pouvant avoir un impact thérapeutique.

Tableau 8 : Classement des interactions pharmacologiques et leurs mécanismes vis à vis des gliflozines par niveau de gravité ainsi que la conduite à tenir

Source : Vidal. Fiche DCI Vidal. 2021.

Association déconseillée	
Millepertuis	
Risques et mécanismes	Risque de diminution des concentrations plasmatiques des gliflozines
Conduite à tenir	Eviter la prise de millepertuis lors d'un traitement par gliflozine.
Topiques gastro-intestinaux, antiacides et absorbants	
Risques et mécanismes	Diminution de l'absorption de certains autres médicaments ingérés simultanément.
Conduite à tenir	Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à 2 heures des gliflozines
Précaution d'emploi	
Diurétiques	
Risques et mécanismes	Risque de majoration des effets des diurétiques et d'augmentation de la déshydratation et de l'hypotension
Conduite à tenir	Surveillance clinique et biologique
Inducteurs enzymatiques	
Risques et mécanismes	Risque de diminution des concentrations plasmatiques des gliflozines
Conduite à tenir	Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie des gliflozines
Insuline	
Risques et mécanismes	Risque de majoration de l'hypoglycémie
Conduite à tenir	Renforcer l'autosurveillance glycémique et adaptation de l'insuline
Sulfamides hypoglycémisants	
Risques et mécanismes	Risque de majoration de l'hypoglycémie
Conduite à tenir	Renforcer l'autosurveillance glycémique et adaptation du sulfamide
Colestipol et résines chélatrices	
Risques et mécanismes	Diminution de l'absorption intestinale. Risque de sous dosage
Conduite à tenir	La prise de résine doit se faire à au moins 2 heures des gliflozines
A prendre en compte	
Laxatifs	
Risques et mécanismes	Risque de diminution de l'efficacité des gliflozines
Conduite à tenir	Eviter la prise des gliflozines dans les 2 heures qui suivent la prise d'un laxatif

V. Problématique

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ont un effet hémodynamique important dont ils tirent des bénéfices mais aussi des contraintes. C'est le cas lors d'une insuffisance rénale aiguë, l'action hémodynamique ne sera « probablement » pas favorable à une bonne résolution du trouble aigu à l'instar des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et des diurétiques.

La gestion des iSGLT2 et des iSRAA dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë n'est pas clairement tranché dans les recommandations internationales au vu du faible niveau de preuve. Ces dernières sont, pour autant, très claires sur l'importance de rétablir une volémie efficace (26). Les recommandations britanniques, quant à elles, suggèrent de suspendre de manière transitoire les iSRAA en contexte de « maladie intercurrente » à risque hypovolémique et cela en l'absence de preuves.

En pratique clinique, lorsqu'un patient présente une insuffisance rénale aiguë, il est généralement suspecté une part fonctionnelle surajoutée à raison ou à tort et ce qu'elle qu'en soit la cause. Cela justifie en soit la suspension des traitements. Le bénéfice des iSGLT2 et des iSRAA étant généralement attendu à long terme, leur mise en suspens courte et temporaire même abusive présente un intérêt selon le principe de précaution.

À contrario, il existe des preuves concernant les répercussions d'un arrêt prolongé des iSRAA. La durée avant que le traitement ne soit repris est variable et peut entraîner des conséquences chez le patient comme ont pu le mettre en avant Janse RJ *et al* dans un article du *Clinical Kidney Journal* publié en 2022 (3). Janse RJ *et al* ont mesuré l'impact de la reprise ou non de l'ISRA à 3 mois. Les 10 165 participants de cette étude ont été extraits de la base de données Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM). Ils furent hospitalisés pour une IRA stade 2 ou 3 selon le K-DIGO entre 2007 et 2018. Tous les patients étaient traités par un ISRAA et ont survécus au moins 3 mois après l'hospitalisation. L'âge médian des participants est de 78 ans et environ 60 % d'entre eux a un DFG_e de référence inférieure à 60 mL/min/1,73 m². De plus environ 50 % des participants ont arrêté les ISRAA à 3 mois. L'absence de reprise du traitement par ISRAA à 3 mois a augmenté le risque de décès (80 % des évènements), d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. La progression de la MRC ou la récurrence d'IRA ne semble pas être impactée. Ces risques semblent même être plus élevés lors d'absence de reprise à 6 mois. Cependant les courbes exposant ces risques se confondent après la première année sans reprise du traitement ce qui permet d'appuyer l'importance d'une reprise précoce de ce dernier (3,75).

Concernant les iSGLT2, il n'existe pas à notre connaissance d'étude d'envergure apportant une réponse sur les conséquences d'une reprise ou non des traitements, pendant et après un épisode d'insuffisance rénale aiguë. Il a été montré que l'élévation, même importante, de la créatininémie lors de l'initiation de la gliflozine ne contrariait en rien l'intérêt de ce traitement car à distance, la décroissance de la créatininémie était plus lente (76). De surcroît, les données examinant la survenue d'IRA chez les patients traités par un iSGLT2 sont très rassurantes. En effet, on note une absence de surrisque par rapport aux patients sous placebo voire un effet protecteur mis en avant par une méta-analyse. Cet effet se traduit par une diminution du risque d'IRA de 23 % liée à l'utilisation des iSGLT2 par rapport au placebo.

Les effets protecteurs reposeraient sur plusieurs aspects comme la diminution de syndrome cardio-rénaux, la diminution de la gluco-toxicité tubulaire ainsi qu'un effet propre sur l'inflammation et un remodelage tubulaire dans les modèles pré-cliniques (77).

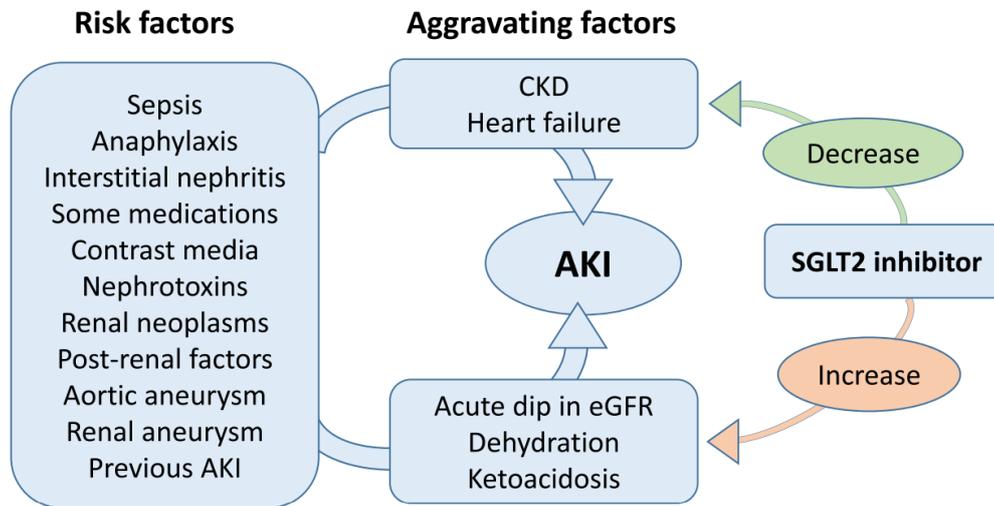


Figure 23 : Diagramme suggérant les différents mécanismes des iSGLT2 sur une insuffisance rénale aiguë.

CKD: chronic kidney disease; AKI: acute kidney disease; SGLT2: sodium-glucose like transporter type 2; eGFR: estimated glomerular filtration rate

Source: Bailey *et al.* Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 22, 39-52 (2022).

À la lumière de ces données, on peut légitimement s'interroger sur la stratégie à adopter vis à vis des iSGLT2 en contexte d'IRA qu'elle qu'en soit la cause. C'est d'ailleurs ce que Sol Carriazo et Ortiz ont préconisé dans leur publication dans le *Clinical Kidney Journal* en 2022 (75). La pratique clinique repose très largement sur l'arrêt des iSGLT2 en situation d'IRA à l'image des iSRAA et des diurétiques. Cela suite les recommandations de la plupart des auteurs au vu de l'effet hémodynamique du traitement. Mais les preuves restent très minces sur le bénéfice de cet arrêt et les retentissements à long terme ne sont pas bien connus.

Etude

Description de la gestion des iSGLT2 au cours d'hospitalisation pour IRA au sein du service de néphrologie de Limoges

Introduction

En quelques années, les inhibiteurs du SGLT2 se sont imposés comme des traitements essentiels dans le cadre de la néphroprotection (59,60), le traitement de l'insuffisance cardiaque (78,79) et du diabète (78–80).

Ils sont généralement utilisés de manière concomitante avec des iSRAA et des diurétiques notamment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et dans la néphroprotection. À travers leur mécanisme d'action propre, les iSGLT2 et l'ensemble de ces traitements ont un effet de déplétion volumique. En théorie, ils exposent donc tous à un risque d'insuffisance rénale aiguë notamment lors de leur introduction. Bien que des études et méta-analyses récentes n'aient pas montré de surrisque d'IRA voire un effet protecteur des iSGLT2 par rapport au placebo. Cette problématique d'insuffisance rénale aiguë sous iSGLT2 est fréquente en pratique. Lorsque cet évènement survient précocement après l'initiation du traitement, des recommandations francophones encadrent la conduite à tenir. Cependant, il n'y a pas, à notre connaissance, de démarche codifiée dans la gestion d'une IRA à distance. Une majorité d'auteurs préconisent une suspension des iSGLT2 à l'égal des iSRAA.

Plus largement, la gestion des iSRAA et des iSGLT2 en situation d'IRA n'est pas clairement tranchée par les recommandations internationales devant un faible niveau de preuve. Ces dernières sont très spécifiques sur l'importance de rétablir une volémie efficace (26). Les recommandations britanniques conseillent d'arrêter temporairement les iSRAA dans le cas d'une « maladie intercurrente » à risque d'hypovolémie et ce en l'absence de preuves.

À notre connaissance, il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant la gestion des iSGLT2 en cas d'IRA. La plupart des auteurs avisent une suspension transitoire des gliflozines à l'image des diurétiques et des iSRAA. Nous avons, à ce jour, des données plutôt négatives concernant l'arrêt des iSRAA sur une durée supérieure à 3 mois après un épisode d'IRA. Mais qu'en est-il des inhibiteurs du SGLT2 ?

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective dans notre centre où l'habitude est d'arrêter systématiquement les iSRAA et les iSGLT2 en contexte d'IRA avec comme objectif principal d'évaluer l'impact de la reprise ou non à 3 mois des inhibiteurs du SGLT2, après un épisode d'IRA, sur la survenue d'une récurrence d'insuffisance rénale aiguë et comme objectif secondaire sur la survenue d'évènements cardiovasculaires et/ou d'un décès.

Matériel et Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au sein du service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Population d'étude

Nous avons inclus tous les patients traités par un iSGLT2 et hospitalisés avec un premier épisode d'insuffisance rénale aiguë selon la définition des recommandations K-DIGO entre le 1 septembre 2021 et le 31 juillet 2024. L'ensemble des patients quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance rénale étaient inclus. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et ne pas s'être opposé à l'utilisation de leurs données cliniques. Les critères d'exclusions étaient l'absence de prescription d'un iSGLT2 avant l'hospitalisation, l'absence d'une insuffisance rénale aiguë, les patients mineurs ou opposés à l'utilisation de leurs données personnelles à l'entrée pour hospitalisation.

Après accord déontologique, ces patients ont été identifiés via le programme de médicalisation des systèmes de l'information (PMSI) du service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges via le codage CIN N17, N170 N171 N172 N178 N179 puis par une consultation des dossiers médicaux informatisés pour confirmer les critères d'inclusion et d'exclusion.

Le critère d'évaluation principal est la présence d'une récurrence d'insuffisance rénale aiguë au cours du suivi du patient. Le critère d'évaluation composite secondaire est la notification d'un événement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus), d'une décompensation cardiaque ou d'un décès.

Données recueillies

Les données extraites ont été compilées dans un tableur Excel à partir du dossier médical informatisé.

En premier lieu, nous avons recueilli les informations générales des patients comprenant la date de naissance, le sexe, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC). Nous avons ensuite sélectionné certaines comorbidités telles qu'une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 30 %, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, un diabète de type 2, une hypertension artérielle, une cardiopathie ischémique, une néoplasie, une dyslipidémie, ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Nous avons relevé des informations concernant le séjour hospitalier telles que les dates d'entrée et de sortie, l'arrêt ou non des inhibiteurs du SGLT2, des antagonistes à l'angiotensine II ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et la date respective de leur arrêt ainsi que le secteur d'hospitalisation du patient.

Puis, nous avons caractérisé la maladie rénale chronique en place chez ces patients en recueillant leur créatininémie de référence, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) correspondant, ainsi que le stade de la maladie rénale chronique et son étiologie. Nous avons aussi cherché à savoir si le patient était suivi par un néphrologue à l'entrée, s'il a été transplanté ou s'il a un rein unique.

Ensuite, nous avons cherché la présence de certains traitements chez ces patients parmi la liste suivante : antagonistes à l'angiotensine II (ARA II), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), association sacubritil/valsartan, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, diurétiques thiazidiques, diurétiques de l'anse, diurétiques épargneurs de potassium, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, metformine, inhibiteurs de la DPP-4, glinides, analogues du GLP-1, insulines. Dans les traitements, il a, bien entendu, été identifié plus en détail quel inhibiteur du SGLT2 était présent à l'entrée et quelle était sa date d'initiation.

Nous avons aussi précisé l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë selon plusieurs options : fonctionnelle, syndrome cardio-rénal, obstructive, glomérulaire, tubulo-interstitielle, vasculaire ainsi que la créatininémie maximale, le stade K-DIGO et la réalisation ou non d'une biopsie rénale.

Pour la fin d'hospitalisation, nous avons vérifié la créatininémie de sortie, la reprise ou non des inhibiteurs du SGLT2, des antagonistes à l'angiotensine II ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi le projet d'une reprise de ces traitements s'ils n'ont pas été repris à la sortie.

Concernant la reprise à distance de la sortie, nous avons récupéré les dates de reprise des inhibiteurs du SGLT2, des antagonistes à l'angiotensine II ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la créatininémie à la reprise ainsi que sa stabilité depuis au moins 3 mois, puis le débit de filtration glomérulaire estimé correspondant.

Regardant le suivi des patients, nous avons comptabilisé les récurrences d'insuffisance rénale aiguë, les effets indésirables des inhibiteurs du SGLT2, un nouvel arrêt des inhibiteurs du SGLT2, une ré hospitalisation pour tous motifs, la présence d'un suivi par un néphrologue, un décès, un événement cardiovasculaire, une décompensation cardiaque, une mise en dialyse ainsi qu'une date de fin de suivi.

Critères d'évaluation

Nous avons comparé les patients chez qui le traitement par iSGLT2 a été repris dans les 3 mois après la survenue d'un épisode IRA à ceux dont le traitement a été repris plus tard ou bien non repris. Le critère d'évaluation principal était la présence d'une récurrence d'insuffisance rénale aiguë au cours du suivi du patient. Nous avons réalisé le suivi jusqu'au 31 décembre 2024 soit au minimum 5 mois après l'épisode d'IRA. Le critère d'évaluation secondaire était un critère composite associant la survenue d'événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus), d'une décompensation cardiaque ou d'un décès toutes causes confondues.

Analyses statistiques

Les calculs du risque relatif ont été réalisés avec un Test exact de Fischer via le logiciel R.

Les courbes de Kaplan Meier ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism et les différences de risque par un test du Log -Rank.

Résultats

Caractéristiques de la population

Entre le 1 septembre 2021 et le 31 juillet 2024, nous avons identifié 963 hospitalisations pour le motif d'insuffisance rénale aiguë. Parmi elles, 41 soit 4,3 % comprenaient un iSGLT2 à l'entrée. Après avoir écarté la multiplicité d'hospitalisation pour un même patient, nous avons admis 37 patients. Finalement, 2 patients ont été écartés faute de données sur la reprise de l'iSGLT2 à distance.

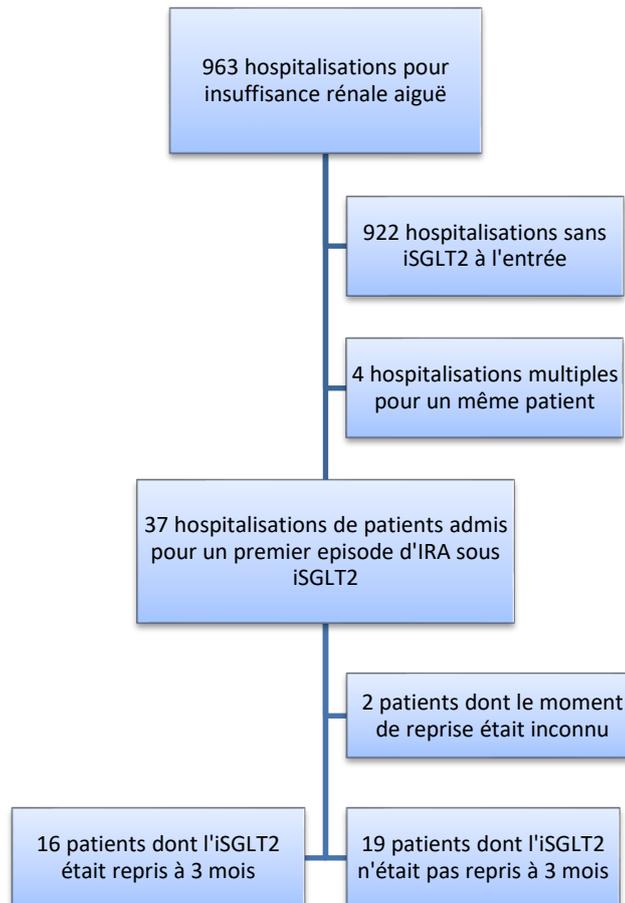


Figure 24 : Organigramme de sélection de la population définitive

iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

L'âge moyen (\pm ET) était de $68 \pm 10,7$ années et 9 patients soit 25,7 % étaient des femmes. L'IMC moyen était de $28,30 \pm 5,81$ kg/m². L'hypertension artérielle est la comorbidité prédominante car 80 % des sujets en souffraient, avec 65,7 % de diabète de type 2 et 60 % d'une cardiopathie ischémique.

Environ 77 % de la population était atteinte d'une MRC de stade 3a (20 %), 3b (40 %) ou 4 (17,1 %) et l'origine était pour 21 d'entre eux (60 %) vasculaire et/ou diabétique. Le DFG de référence estimé moyen était de $43,2 \pm 23,7$ ml/min/1,73m² et 21 participants soit 60 % étaient déjà suivis par un néphrologue et le suivi était inconnu pour 2 autres participants. On compte aussi 28,6 % de patients transplantés rénaux.

La dapagliflozine représente 91,4 % (32) des iSGLT2 prescrits et l'empagliflozine est retrouvée chez 8,6 % (3) des participants. Concernant les thérapeutiques, 88,6 % des patients (33) sont traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II. 28 participants (80 %) sont traités par un bêtabloquant et près de 68 % sont traités par un diurétique de l'anse. L'accumulation de molécules néphrotoxiques ayant un impact hémodynamique (ARA II, IEC, diurétiques) est courante. En effet, sans prendre en compte l'inhibiteur du SGLT2, seul 1 patient ne possède aucun de ces traitements mais seulement 1 patient est traité par 4 de ces traitements. On retrouve respectivement 8 (22,9 %), 10 (28,6 %), 15 (42,9 %) patients accumulant 1, 2 ou 3 des molécules ayant ces propriétés.

Les insuffisances rénales aiguës étaient dans 71,4 % fonctionnelles dont 15 à un stade K-DIGO 1 (42,9 %) et 16 (45,7 %) à un stade K-DIGO 3.

Les patients étaient hospitalisés en moyenne 8 jours et demi avec un taux d'arrêt des IEC/ARA II et des iSGLT2 plutôt similaire et respectivement de 94,3 % et 93,5 %.

Entre les groupes « reprise » ou « non reprise » des iSGLT2, ils sont comparables sur la plupart des critères. La principale différence était le niveau d'insuffisance rénale chronique plus important dans le groupe « non reprise ». La valeur moyenne de la créatininémie de référence est plus basse chez les patients ayant repris le traitement dans les 3 premiers mois ($139 \pm 55,2$ μ mol/l) que chez les patients dont la reprise n'a pas été faite à 3 mois ($205 \pm 112,9$ μ mol/l). De ce fait le DFGe moyen est plus élevé dans ces mêmes populations respectivement $50,7 \pm 24,8$ et $36,9 \pm 21,3$ ml/min/1,73m². On note une proportion plus importante des patients dont l'étiologie de la maladie rénale chronique est d'origine diabétique et/ou vasculaire dans le groupe « non reprise ».

Les patients dont le traitement par iSGLT2 n'a pas été repris à 3 mois ont tendance à avoir une accumulation de traitement ayant une activité hémodynamique. En effet, sans compter la gliflozine, 84,5 % de ces patients ont au moins 2 molécules possédant cette action sur la volémie contre 62 % des patients dont le traitement a été repris dans les 3 mois suivant l'hospitalisation. (Tableau 9)

Tableau 9 : Caractéristiques initiales de la population totale et des deux sous-groupes

iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; ARA II : antagoniste aux récepteurs à l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; kg : kilogrammes ; IMC : indice de masse corporelle ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MRC : maladie rénale chronique ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; IgA : immunoglobuline A ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 ; aGLP-1 : analogue du glucagon-like peptide ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; iSRAA : inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone ; no : nombre.

Caractéristiques	Population totale (N = 35)	Patients ayant repris l'iSGLT2 à 3 mois (N = 16)	Patients n'ayant pas repris l'iSGLT2 à 3 mois (N = 19)
Age - années	68±10.7	68±12.6	69±9.2
Femme – no. (%)	9 (25.7)	5 (31.3)	4 (21.1)
Homme – no. (%)	26 (74.3)	11 (68.8)	15 (78.9)
Poids - kg	80.4±18.1	83.4±17.9	77.8±18.4
IMC	28.30±5.81	29.56±6.20	27.23±5.41
Comorbidités – no. (%)			
Insuffisance cardiaque (FEVG < 30 %)	5 (14.3)	3 (18.8)	2 (10.5)
AOMI	8 (22.9)	3 (18.8)	5 (26.3)
Diabète de type 2	23 (65.7)	10 (62.5)	13 (68.4)
Hypertension artérielle	28 (80)	12 (75)	16 (84.2)
Cardiomyopathie ischémique	21 (60)	8 (50)	13 (68.4)
Néoplasie	6 (17.1)	3 (18.8)	3 (15.8)
Dyslipidémie	18 (51.4)	9 (56.3)	9 (47.4)
Accident vasculaire cérébral	5 (14.3)	2 (12.5)	3 (15.8)
Maladie rénale chronique			
Créatininémie de référence - µmol/L	174±95.9	139±55.2	205±112.9
Stade IRC – no. (%)			
Pas de MRC	3 (8.6)	2 (12.5)	1 (5.3)
Stade 1	2 (5.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Stade 2	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Stade 3a	7 (20)	4 (25)	3 (15.8)
Stade 3b	14 (40)	6 (37.5)	8 (42.1)
Stade 4	6 (17.1)	2 (12.5)	4 (21.1)
Stade 5	2 (5.7)	0 (0)	2 (10.5)
DFGe de référence – ml/min/1,73m ²	43.2±23.7	50.7±24.8	36.9±21.3

Tableau 10 : Caractéristiques initiales de la population totale et des deux sous-groupes (suite 1)

Caractéristiques	Population totale (N = 35)	Patients ayant repris l'iSGLT2 à 3 mois (N = 16)	Patients n'ayant pas repris l'iSGLT2 à 3 mois (N = 19)
Etiologies			
Glomérulonéphrite extra membraneuse	1 (2.9)	0 (0)	1 (5.3)
Glomérulopathie à IgA	3 (8.6)	3 (18.8)	0 (0)
Indéterminé	2 (5.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Néphrectomie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Néphropathie diabétique	4 (11.4)	1 (6.3)	3 (15.8)
Néphropathie diabétique et vasculaire	7 (20)	2 (12.5)	5 (26.3)
Néphropathie glomérulaire	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Néphropathie vasculaire	9 (25.7)	2 (12.5)	7 (36.8)
Néphropathie vasculaire et toxique	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Obstructif	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Obstructif et vasculaire	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Sans IRC	5 (14.3)	3 (18.8)	2 (10.5)
Secondaire à une vascularite	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Rein unique – no. (%)	4 (11.4)	0 (0)	4 (21.1)
Transplanté cardiaque – no. (%)	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Transplanté hépatique – no. (%)	1 (2.9)	0 (0)	1 (5.3)
Transplanté rénal – no. (%)	10 (28.6)	6 (37.5)	4 (21.1)
Suivi par un néphrologue – no. (%)	21 (60)	10 (62.5)	11 (57.9)
Suivi non connu – no. (%)	2 (5.7)	0 (0)	2 (10.5)
iSGLT2 à l'entrée – no. (%)			
Canagliflozine	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dapagliflozine	32 (91.4)	14 (87.5)	18 (94.7)
Empagliflozine	3 (8.6)	2 (12.5)	1 (5.3)
Traitements à l'entrée – no. (%)			
ARA II	18 (51.4)	7 (43.8)	11 (57.9)
IEC	5 (14.3)	2 (12.5)	3 (15.8)
Sacubritil/valsartan	8 (22.9)	4 (25)	4 (21.1)
Anti-agrégant plaquettaire	17 (48.6)	5 (31.3)	12 (63.2)
Anticoagulant	9 (25.7)	5 (31.3)	4 (21.1)
Diurétique thiazidique	11 (31.4)	2 (12.5)	9 (47.4)
Diurétique de l'anse	24 (68.6)	10 (62.5)	14 (73.7)
Diurétique épargneur de potassium	11 (31.4)	6 (37.5)	5 (26.3)
Bétabloquant	28 (80)	12 (75)	16 (84.2)
Inhibiteur calcique	12 (34.3)	4 (25)	8 (42.1)
Metformine	8 (22.9)	3 (18.8)	5 (26.3)
iDPP-4	7 (20)	3 (18.8)	4 (21.1)
Glinide	2 (5.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Sulfamide hypoglycémiant	1 (2.9)	0 (0)	1 (5.3)
Insuline	10 (28.6)	3 (18.8)	7 (36.8)
aGLP-1	5 (14.3)	2 (12.5)	3 (15.8)

Tableau 11 : Caractéristiques initiales de la population totale et des deux sous-groupes (suite 2)

Caractéristiques	Population totale (N = 35)	Patients ayant repris l'iSGLT2 à 3 mois (N = 16)	Patients n'ayant pas repris l'iSGLT2 à 3 mois (N = 19)
Traitements néphrotoxiques – no. (%)			
Aucun	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
1	8 (22.9)	5 (31.3)	3 (15.8)
2	10 (28.6)	4 (25)	6 (31.6)
3	15 (42.9)	6 (37.5)	9 (47.4)
4	1 (2.9)	0 (0)	1 (5.3)
Étiologie IRA – no. (%)			
Fonctionnelle	25 (71.4)	10 (62.5)	15 (78.9)
Dont syndrome cardio-rénal	3 (8.6)	0 (0)	3 (15.8)
Obstructif	2 (5.7)	0 (0)	2 (10.5)
Glomérulaire	1 (2.9)	1 (6.3)	0 (0)
Tubulo-interstitiel	5 (14.3)	4 (25)	1 (5.3)
Vasculaire	1 (2.9)	0 (0)	1 (5.3)
Biopsie rénale – no. (%)	2 (5.7)	1 (6.3)	1 (5.3)
Créatininémie max - µmol/l	398±219.9	328.3±165.6	456.7±246.1
Stade K-DIGO – no. (%)			
1	15 (42.9)	8 (50)	7 (36.8)
2	4 (11.4)	2 (12.5)	2 (10.5)
3	16 (45.7)	6 (37.5)	10 (52.6)
Séjour hospitalier			
Temps d'hospitalisation - jours	8.5±10.1	9.8±13.1	7.5±7.1
Arrêt iSGLT2 à l'entrée – no. (%)	33 (94.3)	14 (87.5)	19 (100)
Arrêt iSRAA à l'entrée – no. (%)	29 (93.5)	13 (100)	16 (88.9)
Temps d'hospitalisation avant arrêt iSGLT2 - jours	0.9±4	1.6±6.1	0.3±1
Temps d'hospitalisation avant arrêt iSRAA - jours	0.3±1	0	0.6±1.3

Suivi

Le suivi a été réalisé jusqu'au 31 décembre 2024 et sa valeur médiane se situe à 313 jours (écart interquartile de 200 à 500 jours).

Parmi les patients ayant repris le traitement dans les 3 mois, 9 (56,3 %) l'ont repris à la sortie de l'hospitalisation et la prévision d'une reprise était évoquée dans 42 % des cas restants. En comparaison, 76,9 % des patients ont repris leur inhibiteur du système rénine-angiotensine en sortie d'hospitalisation. La créatininémie moyenne en sortie d'hospitalisation était de 163,8±61,9 µmol/L. La reprise de la gliflozine prenait en moyenne 58±25,2 jours dans cette population. (Tableau 12)

Vis-à-vis des patients n'ayant pas repris l'iSGLT2 à 3 mois, 5 patients (26,3 %) avaient repris le traitement au 31 décembre 2024 avec un temps moyen de reprise de 309±114.2 jours. La reprise de l'iSGLT2 était prévue pour 32 % d'entre eux. Parmi ces patients, près de 45 % d'entre eux ont repris leur inhibiteur du SRA en sortie d'hospitalisation. La créatininémie moyenne en sortie d'hospitalisation était de 241,8±129 µmol/l.

Les effets indésirables étaient en totalité des infections urinaires. Le suivi néphrologique est resté le même dans la population ayant repris le traitement à 3 mois mais il est passé de 57.9 % avant l'hospitalisation à 89.5 % après l'hospitalisation.

Tableau 12 : Caractéristiques concernant la reprise des iSGLT2 et des ARA II / IEC en sortie d'hospitalisation

iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; ARA II : antagoniste aux récepteurs à l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; no : nombre.

Caractéristiques	Population totale	Patients ayant repris l'iSGLT2	Patients n'ayant pas repris l'iSGLT2
Créatininémie à la sortie - $\mu\text{mol/l}$	205 \pm 109	163.8 \pm 61.9	241.8 \pm 129
Reprise iSGLT2 à la sortie – no (%)	9 (25.7)	9 (56.3)	0 (0)
Reprise iSGLT2 à la sortie non connue – no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reprise ARA II ou IEC à la sortie	18 (58.1)	10 (76.9)	8 (44.4)
Projet de reprise de l'iSGLT2	9 (25.7)	3 (42.8)	6 (31.6)
Temps avant reprise de iSGLT2 (si reprise) - jours	150 \pm 148	58 \pm 25.2	309 \pm 114.2
Reprise de l'iSGLT2 au 31/12/24	21 (60)	16 (100)	5 (26.3)

Tableau 13 : Recueil concernant l'apparition d'évènements durant le suivi

iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; ARA II : antagoniste aux récepteurs à l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; no : nombre.

Caractéristiques	Population totale	Patients ayant repris l'iSGLT2	Patients n'ayant pas repris l'iSGLT2
Récidive Insuffisance rénale aiguë – no (%)	7 (20)	6 (37.5)	1 (5.3)
Effets indésirables des iSGLT2 – no (%)	5 (14.3)	3 (18.8)	2 (10.5)
Nouvel arrêt de l'iSGLT2 – no (%)	5 (14.3)	5 (31.3)	0 (0)
Ré hospitalisations tout motif – no (%)	22 (62.9)	9 (56.3)	13 (68.4)
Suivi par un néphrologue – no (%)	27 (77.1)	10 (62.5)	17 (89.5)
Evènements cardiovasculaires – no (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Décompensation cardiaque – no (%)	3 (8.6)	1 (6.3)	2 (10.5)
Dialyse – no (%)	1 (2.9)	0 (0)	1 (5.3)
Décès – no (%)	4 (11.4)	1 (6.3)	3 (15.8)

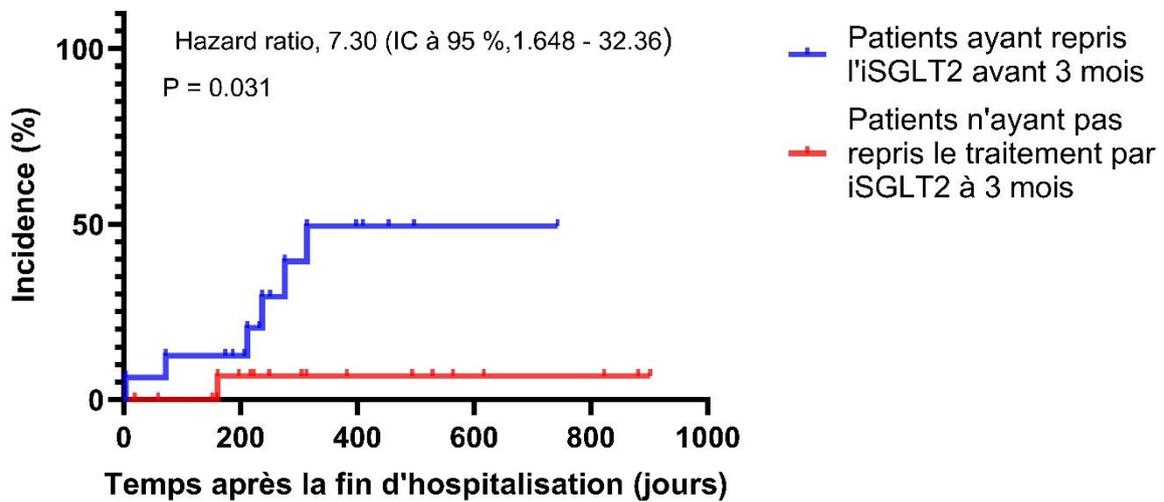
Résultats des rapports de risque

Le critère d'évaluation principal était la présence d'une récurrence d'insuffisance rénale aiguë. Ce critère est apparu chez 6 patients (38 %) chez qui l'inhibiteur du SGLT2 a été repris dans les 3 mois suivant la sortie d'hospitalisation et chez 1 patient (5 %) dont l'inhibiteur n'a pas été repris à 3 mois (odds ratio : 11.21 avec un intervalle de confiance à 95 %, 1.13 à 576.71 ; P = 0.029).

Au cours de ce travail nous avons noté une augmentation significative de la survenue d'une récurrence d'insuffisance rénale aiguë chez les patients dont la reprise du traitement par inhibiteur du SGLT2 a été effectuée dans les 3 mois suivant la sortie d'hospitalisation.

Tableau 14 : Risque d'apparition d'une récurrence d'IRA

IC : indice de confiance ; iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

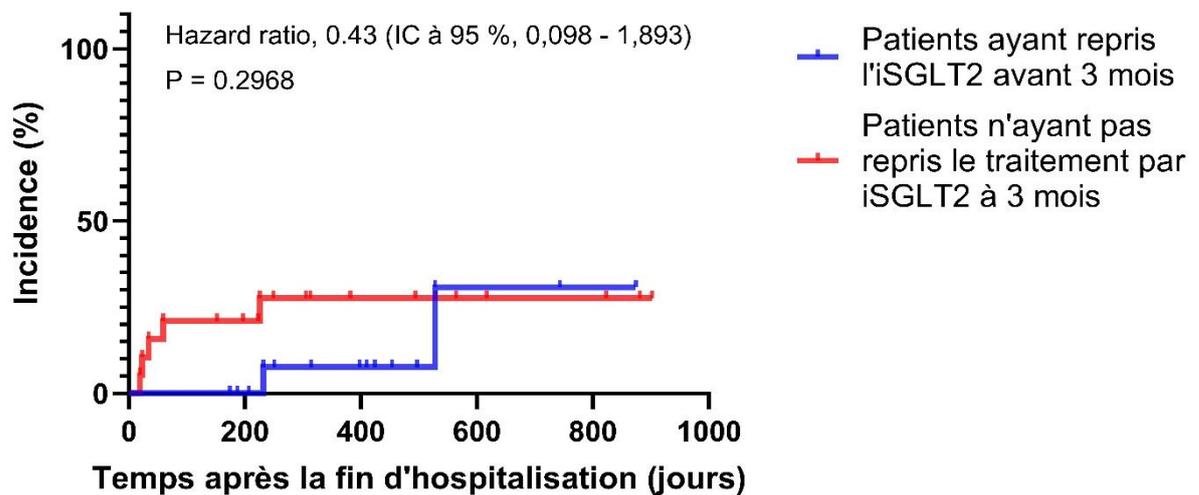


Le critère secondaire était composite et prenait en compte la survenue d'un décès, d'un évènement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ou d'une décompensation cardiaque. On dénombre 2 apparitions (12 %) de cet évènement dans la population ayant repris l'inhibiteur du SGLT2 dans les 3 mois contre 5 apparitions (26 %) dans la population n'ayant pas repris l'inhibiteur du SGLT2 à 3 mois (odds ratio : 0,4103 avec un intervalle de confiance à 95 %, 0,0337 à 3,046 ; P = 0.41).

Nous n'avons donc pas remarqué de différence significative d'apparition du critère composite lorsque le traitement est repris dans les 3 premiers mois après la sortie d'hospitalisation ou non.

Tableau 15 : Risque d'apparition du critère composite
(Evènements cardiovasculaires, décompensation cardiaque, décès)

IC : indice de confiance ; iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2



Discussion

Nous présentons ici les résultats d'une première étude s'intéressant au lien entre l'arrêt ou la reprise des iSGLT2 dans les 3 mois suivant un premier épisode d'insuffisance rénale aiguë et la récurrence d'IRA.

Ce travail met en exergue une fréquence d'apparition d'une IRA plus importante lorsque le traitement par iSGLT2 est repris dans les 3 premiers mois suivant l'hospitalisation pour une IRA. Il n'existe pas dans la littérature actuelle d'étude d'envergure randomisée s'intéressant à cette problématique.

Etant donné le caractère rétrospectif de notre travail, le choix de reprendre ou non le traitement était fait selon la décision du clinicien. Le groupe où il n'y a pas eu de reprise de traitement à 3 mois présentait un DFGe plus altéré, plus d'insuffisants rénaux chroniques de stade 4 et 5 et un zénith de créatininémie lors de l'épisode d'IRA plus important. Cela représente un biais majeur pour notre étude. Mais ce choix s'explique très probablement par le fait que les cliniciens estimaient un risque trop important de récurrence d'IRA ou une balance bénéfices/risques en défaveur de la reprise du traitement. Si cette hypothèse est valide cela renforce notre résultat qui trouve un risque plus important de récurrence d'IRA après reprise du traitement bien que l'on soit dans une population moins à risque.

Un autre biais de notre étude est la reprise précoce plus fréquente des iSRAA dans le groupe où les cliniciens ont repris les iSGLT2, 77 % *versus* 44 %. Le poids de la récurrence de l'IRA est probablement plus porté par les iSRAA que l'iSGLT2 voire l'association des deux. Une étude avec une meilleure méthodologie, une plus grande puissance et une analyse multivariée pourrait permettre de clarifier les choses.

Nous n'avons pas d'étude dans la littérature s'attachant à évaluer directement le risque de récurrence d'IRA après un précédent épisode chez des patients traités par iSGLT2. Si nous essayons de faire un parallèle avec les iSRAA, il n'existe pas d'étude randomisée répondant à cette question non plus et ce malgré leur large utilisation et depuis de nombreuses années. Cela est probablement plus lié à la difficulté de réaliser des études d'envergures avec une bonne méthodologie qu'au manque d'intérêt que cette question pose. L'étude la plus importante qui s'intéresse à cette problématique est celle de Janse *et al* réalisée en Suède (3). Elle inclut de manière rétrospective plus de 10 000 patients. La première chose à constater, et cela fait un parallèle avec notre étude, c'est la diversité des pratiques des cliniciens dans le choix de reprendre le traitement par iSRAA ou non après un épisode aigu 44 % d'arrêt *versus* 56 % de reprise. Pour pouvoir comparer les deux populations, les auteurs ont réalisé un score de propension et n'ont pas trouvé de surrisque de récurrence d'IRA entre les 2 groupes.

Concernant notre objectif secondaire, nous n'avons pas trouvé de différence entre nos deux groupes sur un critère composite d'événements cardiovasculaires et de décès. Au vu de notre petit effectif et du nombre faible d'événements nous ne pouvons pas conclure. Dans l'étude concernant l'arrêt des iSRAA de Janse *et al*, il était mis en évidence moins d'événements cardiovasculaires si le traitement avait été repris à 3 mois (3).

Nous pensons, même si le niveau de preuve est faible, qu'une fois l'épisode d'insuffisance rénale aiguë résolu et si la fonction rénale le permet, qu'il y a un bénéfice à reprendre les traitements cardioprotecteurs et néphroprotecteurs mais avec prudence. De plus amples études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Enfin, si on regarde les pratiques réalisées dans le service de néphrologie du CHU de Limoges vis-à-vis de la gestion des iSGLT2, des iSRAA et des diurétiques au décours d'une IRA, on constate un arrêt presque systématique des traitements dans plus de 90 % des cas. Dans notre cohorte, le mécanisme d'insuffisance rénale prédominant était fonctionnel dans 70% des cas. Si l'on suit les recommandations qui préconisent, en contexte d'IRA, de rétablir une volémie efficace, cette démarche est parfaitement adaptée (26).

Est-ce qu'un arrêt systématique est nécessaire ? Cela n'est pas certain, notamment dans le cadre d'autres étiologies d'IRA. Après l'épisode d'IRA, les traitements repris en priorité ont été les iSRAA. Cela peut être dû au fait que ces traitements sont plus anciens et mieux maîtrisés. Il y a peut-être moins de crainte à les reprendre tôt car les bénéfices à court terme sont aussi plus connus et ont été mis en valeur (3). Enfin sur la cohorte, 60% de la population a repris un iSGLT2 à distance de l'épisode d'IRA avec un délai moyen de 150 jours. Il est difficile de penser que c'est simplement l'épisode d'IRA qui explique ces délais importants avant une reprise du traitement.

Et il est bien justifié de reprendre les iSGLT2 plus précocement que les inhibiteurs du SRAA. Ils ont un effet moins natriurétique que ces derniers et il a été montré dans des modèles précliniques qu'ils avaient des propriétés anti-inflammatoire, anti-fibrosante et antioxydante intra-rénales qui peuvent s'avérer pertinentes en contexte d'IRA.

Pour conclure, notre étude présente de nombreux biais qui rend son interprétation complexe. Elle est rétrospective, monocentrique, de petite taille avec deux groupes qui ne sont pas toujours comparables. Mais elle nous permet néanmoins de s'interroger sur les bonnes pratiques à appliquer vis-à-vis des iSGLT2.

Conclusion

Les inhibiteurs du SGLT2 prennent une place importante dans la prise en charge de la maladie rénale chronique, du diabète et de l'insuffisance cardiaque. Ils sont de plus en plus largement utilisés notamment vis-à-vis de leurs propriétés cardioprotectrices et néphroprotectrices.

Cependant, l'activité hypovolémique de ces derniers, parallèlement aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine et aux diurétiques, les rend dangereux dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. Les pratiques se rejoignent quant à la décision d'arrêter le traitement lors d'une IRA et cela est particulièrement justifié lors de troubles d'origine fonctionnelle. Néanmoins, nous avons observé des différences concernant les taux de reprise de ces traitements en sortie d'hospitalisation.

Si la littérature confirme que les iSGLT2 se placent comme protecteurs à l'égard du risque d'IRA via plusieurs mécanismes sur l'inflammation et la toxicité tubulaire, leur reprise prématurée pourrait, au contraire, majorer ce risque. Une reprise plus tardive des iSGLT2 ne semble pas augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires ou de décès.

Toutefois, ce travail rétrospectif d'effectif faible et hétérogène manque de puissance et comporte de nombreux biais d'interprétation. Il serait pertinent de poursuivre dans cette thématique avec une étude multicentrique randomisée.

Références bibliographiques

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 29 févr 2020;395(10225):709-33.
2. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;
3. Janse RJ, Fu EL, Clase CM, Tomlinson L, Lindholm B, van Diepen M, et al. Stopping versus continuing renin–angiotensin–system inhibitors after acute kidney injury and adverse clinical outcomes: an observational study from routine care data. *Clin Kidney J*. 12 janv 2022;15(6):1109-19.
4. World Health Organisation. Indicator Metadata Registry Details [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. nov 2018;392(10159):2052-90.
6. Agence Régionale de Santé Nouvelle Aquitaine. Maladie Rénale Chronique (MRC) [Internet]. 2022 [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/maladie-renale-chronique-mrc>
7. Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique - Rapport annuel 2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_2022_-_202400905.pdf
8. Olié V, Cheddani L, Stengel B, Gabet A, Grave C, Blacher J, et al. Prévalence de la maladie rénale chronique en France, Esteban 2014–2016. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2021;17(7):526-31.
9. Launay S. Epidémiologie de la maladie rénale chronique en France - Constances [Internet]. 2021 [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.constances.fr/espace-scientifique/etudes-et-projets/epidemiologie-de-la-maladie-renale-chronique-en-france/>
10. Anatomie et physiologie rénale [Internet]. 2021 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=S5-PCIIIF0E>
11. Cours Galien. Anatomie et physiologie rénale. 2020 [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://cours-galien.fr/wp-content/uploads/2021/09/Clermont-Anatomie.pdf>
12. EspaceSoignant.com. EspaceSoignant.com. 2019 [cité 6 sept 2024]. Anatomie de l'appareil urinaire - Cours soignants. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-de-l-appareil-urinaire>

13. Yiou René. Vascularisation rénale. 2020. [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://urologie-fonctionnelle.com/documents/Cours%20anatomie/REINS%20GLDS%20SUPRA%20RENALE%2019%20NOV%2020/Fichier%2035%20ARTERES%20RENALES.pdf>
14. CUEN. Chapitre entier - [Physiologie et physiopathologie rénales] [Internet]. 2016 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article137>
15. Harlé J. Le néphron - Le blog de jerome harlé [Internet]. 2009 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <http://app-asap.over-blog.com/article-le-nephron-40512734.html>
16. Wikipedia. Appareil juxtaglomérulaire. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Appareil_juxtaglom%C3%A9rulaire&oldid=210755750
17. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Néphrologie. 9^{ème} Edition. Paris: Ellipses Edition; 2020. 430 p. (Les référentiels).
18. CUEN. Filtration glomérulaire et débit sanguin rénal [Internet]. 2016 [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique94>
19. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Le système rénine-angiotensine-aldostérone. [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-systeme-renine-angiotensine-aldosterone.pdf>
20. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43.
21. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel Hypothesis to Explain Why SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Filtered Glucose Load in Humans. *Diabetes*. 1 oct 2013;62(10):3324-8.
22. Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodiumglucose de type 2 (SGLT2). *Médecine Mal Métaboliques*. 1 janv 2015;9(1, Supplement 1):S10-6.
23. Martin MG, Turk E, Lostao MP, Kerner C, Wright EM. Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption [Internet]. 1996 [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0030070055&origin=inward&txGid=049aab7e985ca11c5d54a13f5dfa846b>
24. van den Heuvel L, Assink K, Willemsen M, Monnens L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet*. 1 déc 2002;111(6):544-7.
25. Manuel MSD. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2024 [cité 31 mai 2024]. Lésion rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë) - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-genito-urinaires/lesion-renale-aigue/lesion-renale-aigue-insuffisance-renale-aigue>
26. K-DIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>

27. CUEN. Insuffisance rénale aiguë - anurie Chapitre complet - [Manuel de Néphrologie 9° édition] [Internet]. 2020 [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel2/spip.php?article67>
28. INSERM. Inserm. 2017 [cité 28 mai 2024]. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
29. Hopitaux Universitaires de Genève. L'insuffisance rénale chronique.2015. [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/documents/insuffisance_renale_chronique.pdf
30. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* oct 2021;100(4):S1-276.
31. Levin et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* avr 2024;105:A1.
32. Manuel MSD. Manuels MSD pour le grand public. 2023 [cité 3 sept 2024]. Maladie rénale chronique - Troubles rénaux et des voies urinaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-renaux-et-des-voies-urinaires/insuffisance-renale/maladie-renale-chronique>
33. Greffe rénale (transplantation rénale) et dialyse [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/greffe-renale-et-dialyse>
34. Jaimes EA, Tian RX, Raij L. Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* janv 2007;292(1):H76-82.
35. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 sept 2001;16(9):1790-8.
36. Karras A. Néphroprotection en 2022 : comment ralentir la maladie rénale chronique ? 2017;
37. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 1 sept 1997;12(9):1908-15.
38. Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger É. Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection. *Presse Médicale.* 1 nov 2009;38(11):1667-79.
39. Lewis Edmund J., Hunsicker Lawrence G., Clarke William R., Berl Tomas, Pohl Marc A., Lewis Julia B., et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
40. Brenner Barry M., Cooper Mark E., de Zeeuw Dick, Keane William F., Mitch William E., Parving Hans-Henrik, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.

41. Parving Hans-Henrik, Lehnert Hendrik, Bröchner-Mortensen Jens, Gomis Ramon, Andersen Steen, Arner Peter. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-8.
42. European Medicines Agency. PRAC confirms restrictions on the use of linear gadolinium agents. 2017; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-prac-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en.pdf
43. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on contrast agents [Internet]. 2018 [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/>
44. Bourgeois A. Apport du pharmacien d'officine dans la néphroprotection : aspect nutritionnel et état des connaissances des patients [Internet]. [Limoges]: Université de Limoges; 2024. Disponible sur: <https://aurora.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-129770>
45. Blicklé JF. La découverte des propriétés glycosuriques de la phloridzine. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 oct 2014;8(5):544-9.
46. DeFronzo R. Dr Hernan Valdes Socin Professeur Associé, Université de Liège . Chef de Clinique, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège. 2022;
47. Valdes-Socin et al. De la découverte de la phloridzine (une histoire belge) aux inhibiteurs des SGLT2. 2022. [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/289531/1/ValdesRevMedLiege2022.pdf>
48. Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest.* oct 1987;80(4):1037-44.
49. Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes.* sept 1999;48(9):1794-800.
50. European Medicines Agency. Forxiga | European Medicines Agency [Internet]. 2024 [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
51. Johnson&Johnson. JNJ.com. 2013 [cité 28 mai 2024]. U.S. FDA Approves INVOKANA™ (Canagliflozin) for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes. Disponible sur: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/us-fda-approves-invokana-canagliflozin-for-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes>
52. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antidiabétiques de type 2 de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2. 2020. [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_gliflozines_avisdef_cteval506_epi706.pdf
53. European Medicines Agency. Forxiga -Résumé des caractéristiques produit [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf

54. European Medicines Agency. Invokana - Résumé des caractéristiques produit. [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/invokana-epar-product-information_fr.pdf
55. European Medicines Agency. Jardiance - Résumé des caractéristiques produit. [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_fr.pdf
56. Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un DT2. 30 mai 2024 [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie_therapeutique_du_patient_vivant_avec_un_diabete_de_type_2_-_recommandations.pdf
57. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 29 mai 2024]. FORXIGA (dapagliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218350/fr/forxiga-dapagliflozine
58. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2024 [cité 29 mai 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3518844/fr/jardiance-empagliflozine-diabete-de-type-2-chez-les-enfants-ages-de-10-ans-et-plus
59. Herrington W, Staplin N, Wanner C. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 11 janv 2023;388(2):117-27.
60. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 7 oct 2020;383(15):1436-46.
61. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 19 nov 2022;400(10365):1788-801.
62. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 29 mai 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - maladie rénale chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique
63. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2024 [cité 29 mai 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Maladie rénale chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique
64. Haute Autorité de Santé. Commission de transparence sur l'empagliflozine, juin 2022 [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/jardiance_01062022_synthese_ct19800.pdf
65. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2023 [cité 29 mai 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique (FEVG). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg

66. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 29 mai 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352200/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique
67. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. Médecine Mal Métaboliques. 1 juin 2020;14(4):331-41.
68. Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation. Fiche pratique du bon usage des inhibiteurs des SGLT2 en néphrologie clinique. 2022. [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sfnfdt.org/sites/www.sfnfdt.org/files/medias/documents/FICHE%20PRATIQU%20UE_DU%20BON%20USAGE%20DES%20INHIBITEURS%20DES%20SGLT2%20EN%20NEPHROLOGIE%20CLINIQUE_VDEF.pdf
69. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ. 14 nov 2018;363:k4365.
70. Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. Diabetes Res Clin Pract. 1 août 2017;130:180-5.
71. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 1 mai 2018;55(5):503-14.
72. Adimadhyam S, Schumock GT, Calip GS, Smith Marsh DE, Layden BT, Lee TA. Increased risk of mycotic infections associated with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a prescription sequence symmetry analysis. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(1):160-8.
73. Diévert F, Darmon P, Halimi JM, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, 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.
74. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLOS Med. 9 déc 2019;16(12):e1002983.
75. Carriazo S, Ortiz A. Stopping kidney protection in the elderly following acute kidney injury: think mortality. Clin Kidney J. 2 févr 2022;15(6):1037-40.
76. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. The Lancet. 17 juill 2021;398(10296):262-76.
77. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. Curr Diab Rep. 2022;22(1):39-52.

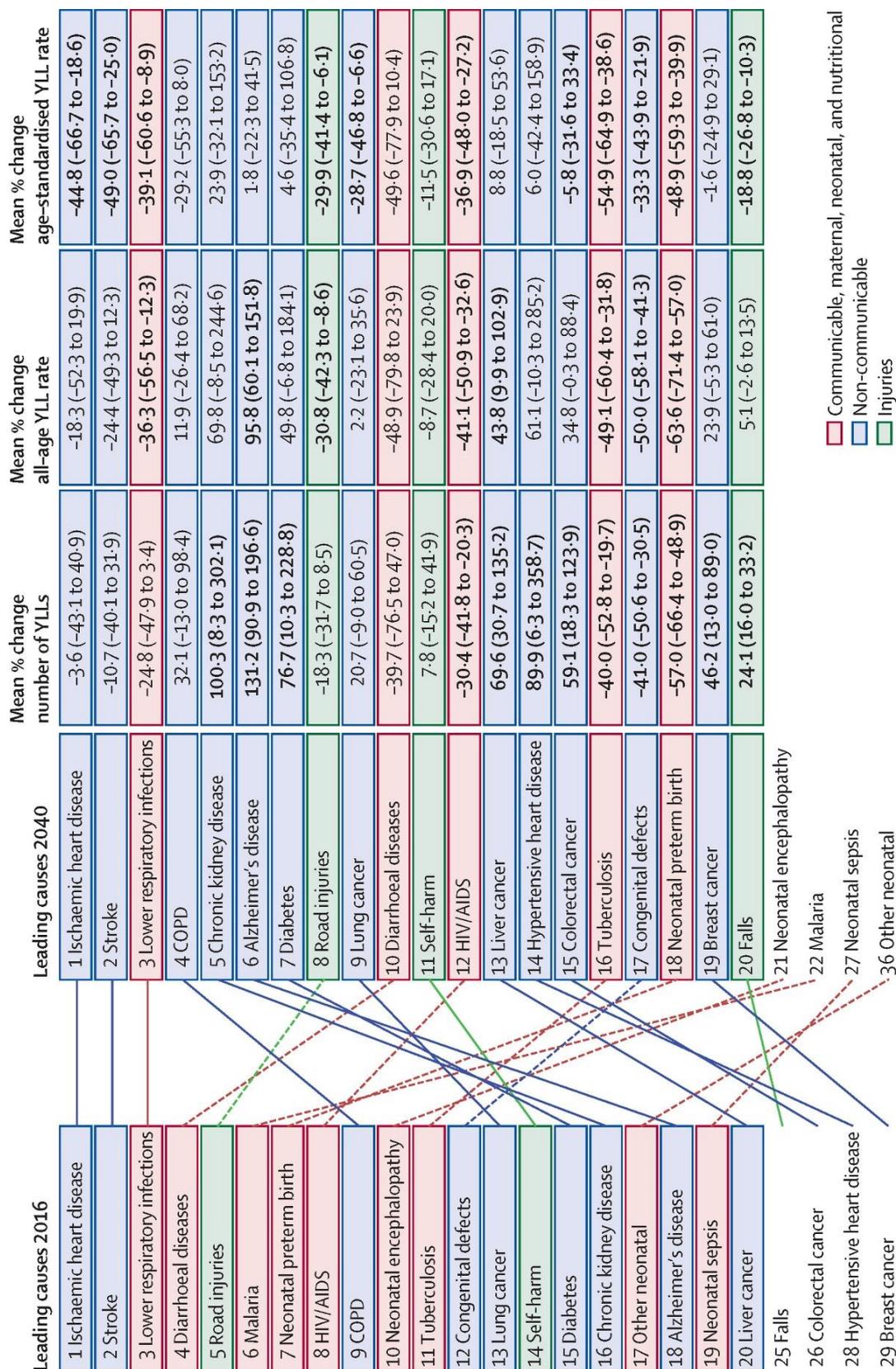
78. Wiviott Stephen D., Raz Itamar, Bonaca Marc P., Mosenzon Ofri, Kato Eri T., Cahn Avivit, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):347-57.
79. Neal Bruce, Perkovic Vlado, Mahaffey Kenneth W., de Zeeuw Dick, Fulcher Greg, Erondy Ngozi, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
80. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 nov 2015;373(22):2117-28.

Annexes

Annexe 1. Classement des 20 plus grandes causes de pertes d'années de vie (YLL) entre 2016 et 2040.....	95
Annexe 2. Tableau de suivi clinique, biologique minimal de la MRC avant épuration extra-rénale, en l'absence de complications ou de facteurs de progression rapide (2).....	96
Annexe 3. Informations à donner au patient et compétences attendues	97
Annexe 4. Principaux médicaments néphrotoxiques et lésions rénales provoquées pour chaque classe/principe actif	98
Annexe 5. Progression de la maladie rénale chronique ou décès de cause cardiovasculaire chez une population traitée par empagliflozine sur une durée médiane de 2 ans contre placebo lors de l'essai EMPA-KIDNEY (59).....	100
Annexe 6. Résultats primaires composites et secondaires de l'essai DAPA-CKD (60) ...	101
Annexe 7. Variation de la fonction rénale par rapport au DFGe initial avec utilisation de dapagliflozine à 10mg par jour contre placebo durant l'essai DAPA-CKD (60).....	102
Annexe 8. Les effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 contre placebo sur les résultats cardiovasculaires et les mortalités en fonction de la population diabétique ou non et des différents essais (61)	103
Annexe 9. Les effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 contre placebo sur la progression de la maladie rénale chronique et le risque d'insuffisance rénale aiguë classés selon la population diabétique ou non et des différents essais (61)	104
Annexe 10. Les effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 contre placebo sur la progression vers la maladie rénale terminale (61).....	105
Annexe 11. Incidence des hypoglycémies, acidocétoses et des gangrènes de fourrier dans les essais menés avec les iSGLT2 (73).....	106
Annexe 12. Incidence des infections urinaires et génitales dans quatre essais d'évènements cardio-vasculaires et rénaux avec les iSGLT2 (73)	107
Annexe 13. Incidence des évènements en lien avec une déplétion volémique dans les essais d'évènements cardiovasculaires et rénaux menés avec les iSGLT2 (73).....	108

Annexe 1. Classement des 20 plus grandes causes de pertes d'années de vie (YLL) entre 2016 et 2040

Source : Foreman Kyle J *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. 2018



Annexe 2. Tableau de suivi clinique, biologique minimal de la MRC avant épuration extra-rénale, en l'absence de complications ou de facteurs de progression rapide (2)

Source : Guide du parcours de soins – maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). HAS, mis à jour en septembre 2023.

Examens biologiques et fréquence	Stades 1, 2 et 3A (DFGe ¹ ≥ 45)	Stade 3B (DFGe entre 30 et 44)	Stade 4 (DFGe entre 15 et 29)	Stade 5 avant EER (DFGe < 15)
Consultation de suivi	MG au moins 1/an	MG : au moins 1/6 mois Si néphrologue (en alternance avec une IPA ²) : au moins 1/an	MG au moins 1/3 mois Néphrologue, IPA ² ou infirmière de parcours, en alternance : au moins 1/6 mois	Une consultation par mois en alternance MG, Néphrologue, IPA ² ou infirmière de parcours Néphrologue : au moins 1/3 mois
EAL ³	1/an	1/an	1/an	1/an
Glycémie (chez non-diabétique)	1/an	1/an	1/an	1/an
Ag HBs (non vacciné)	-	1/3 ans	1/an	1/an
Ac anti-HBs (vacciné) ⁴	-	-	-	-
Créatininémie	1/an	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Albuminurie/Créatininurie ou protéinurie/créatininurie	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois	selon néphrologue
Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , calcium, phosphore	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois	tous les mois
Hémogramme avec compte réticulocytes	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Ferritine sérique ⁵	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminémie	-	1/an	tous les 1 à 6 mois	tous les 1 à 6 mois
Parathormone	-	selon la concentration initiale et la progression de la MRC	tous les 1 à 6 mois	tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline	-	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Urée sanguine	-	-	tous les 1 à 3 mois	tous les 1 à 3 mois

1 Débit de filtration glomérulaire estimé à partir de l'équation CKD-EPI et exprimé en ml/min/1,73 m².

2 IPA : infirmière en pratique avancée.

3 EAL : exploration des anomalies lipidiques.

4 Taux cible souhaité : Ac anti-HBs > 10 UI/L.

5 Conditions de prélèvement : les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë ; en cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire ; le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun. La ferritine sérique est l'examen de première intention de recherche d'une carence en fer. En cas d'anomalie, le couple fer sérique et transferrine nécessaires pour le calcul du coefficient de saturation de la transferrine est réalisé en deuxième intention.

Annexe 3. Informations à donner au patient et compétences attendues

Source : Guide du parcours de soins – maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). HAS, mis à jour en septembre 2023.

Informations à donner	Compétences, comportements attendus
Mesures de néphroprotection	
Médicaments et produits néphrotoxiques Médicaments à élimination rénale	Connaître les médicaments et produits (compléments alimentaires) néphrotoxiques Comprendre l'intérêt d'éviter l'automédication (se renseigner auprès du médecin ou du pharmacien) Connaître les risques d'accumulation et d'effets indésirables des médicaments à élimination rénale
Examens radiologiques comportant injections de produits de contraste iodés, de gadolinium	Connaître les précautions à prendre lors d'examens radiologiques, pour être capable de prévenir les praticiens
Risque professionnel : plomb, mercure, cadmium, solvants organiques... impliquer le médecin du travail	Connaître les précautions à prendre dans le cas d'exposition professionnelle, pour être capable d'en parler avec le médecin du travail
Rôle aggravant du tabac	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac
Modification des facteurs de risque cardiovasculaire	
Risque cardiovasculaire lié au tabac	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac
Risque cardiovasculaire lié à l'alcool	Comprendre l'importance de limiter la consommation d'alcool
Intérêt de l'automesure de la pression artérielle (si HTA), du poids	Réaliser l'automesure, tenir un carnet de suivi Impliquer pharmacien/infirmier (information, transmission de documents, vérification de la bonne réalisation des mesures)
Éviter le surpoids, l'obésité, la sédentarité	Mettre en œuvre et maintenir des modifications de son mode de vie (équilibre diététique et activité physique)
Conseils pour l'activité physique	
Expliquer le rôle bénéfique de l'activité physique (sur la fonction rénale et le risque cardiovasculaire)	Comprendre les bénéfices de l'exercice physique Avoir une activité physique régulière (30 minutes cinq fois par semaine KDIGO 2012), se fixer des objectifs atteignables
Conseils diététiques	
Équilibre alimentaire Adapter les apports énergétiques afin d'atteindre et de maintenir un IMC < 25 kg/m ²	Savoir en quoi consiste une alimentation équilibrée adaptée à ses besoins nutritionnels et mettre en œuvre les modifications nécessaires pour y parvenir
Apports en eau : ni restreints ni forcés, adaptés à la soif, à la diurèse, à la maladie causale (polykystose rénale, lithiases, infections urinaires)	Savoir gérer l'état d'hydratation : adapter les apports liquidiens en fonction de la diurèse et de situations particulières : œdème, risques de déshydratation (hyperthermie, diarrhées, vomissements, canicule)
Sel : connaître les aliments riches en sel, le rôle de l'excès de sel sur la protéinurie et la pression artérielle	Savoir adapter la restriction sodée Connaître les situations où il convient d'augmenter les apports en sel pour compenser la perte de sel
Protéines : connaître les conséquences de l'excès de protéines. Adapter les apports en protéines en fonction du poids et du stade de l'insuffisance rénale.	Contrôler les apports en protéines (connaître les aliments riches en protéines) et moduler en fonction du risque de dénutrition
Calcium, phosphore, potassium Connaître les conséquences des manques ou des excès de calcium, phosphore et potassium	Connaître les aliments riches en phosphore, en calcium et en potassium (annexe 13) et adapter suivant ses besoins (hyper/hypokaliémie, troubles phosphocalciques)
Protection du capital veineux	
Connaître les précautions à prendre pour protéger les avant-bras de tout prélèvement sanguin	
Signes, symptômes, traitements	
Surveiller et connaître les signes et symptômes de la MRC (savoir réagir, qui prévenir) Connaître et comprendre les techniques de soins, traitements, effets indésirables possibles et la planification des examens de routine (en particulier le suivi biologique de la fonction rénale)	

Annexe 4. Principaux médicaments néphrotoxiques et lésions rénales provoquées pour chaque classe/principe actif

Source VIDAL recommandations : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-fonction-renale-4044.html#prise-en-charge> consulté le 08/10/24

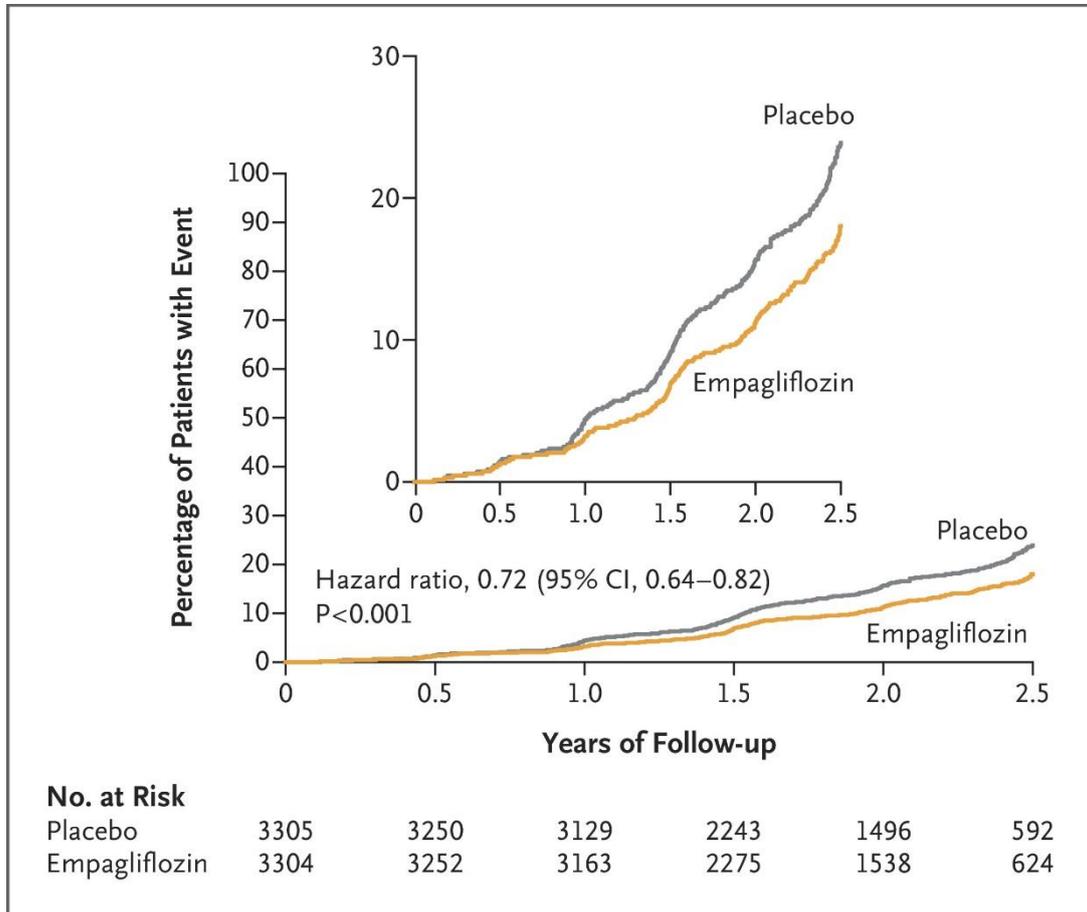
Classe, sous-classe ou principe actif	Lésion rénale
Analgésiques (abus chroniques)	Insuffisance rénale chronique
Antibiotiques	
aminosides	Nécrose tubulaire aiguë
bêta-lactamines	Néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire
céphalosporines	Néphropathie interstitielle aiguë
fluoroquinolones	Néphropathie interstitielle aiguë
sulfamides	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
rifampicine	Néphropathie interstitielle aiguë
vancomycine	Néphropathie interstitielle aiguë
Anticancéreux	
5-FU	Néphropathie vasculaire aiguë
anti-VEGF	Néphropathie vasculaire aiguë
bléomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
carmustine	Néphropathie interstitielle chronique
cisplatine	Nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique
gemcitabine	Néphropathie vasculaire aiguë
ifosfamide	Insuffisance rénale chronique
méthotrexate	Obstruction tubulaire
mitomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antimycotique : amphotéricine B	Insuffisance rénale fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë
Antiparasitaires	
pentamidine	Nécrose tubulaire aiguë
quinine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antirhumatismaux	
AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou pas)	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire, hypertension artérielle
allopurinol	Néphropathie interstitielle aiguë
biphosphonates IV	Néphropathie glomérulaire
Antiviraux	
aciclovir	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
adéfovir	Nécrose tubulaire aiguë
foxcarnet	Nécrose tubulaire aiguë, néphropathie glomérulaire, obstruction tubulaire
ganciclovir	Obstruction tubulaire
tenofovir	Syndrome de Fanconi, insuffisance rénale chronique
Immunosuppresseurs	
ciclosporines	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique
interféron	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie glomérulaire
interleukine 2	Insuffisance rénale fonctionnelle
tacrolimus	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, insuffisance rénale chronique

Classe, sous-classe ou principe actif Lésion rénale

Immunoglobuline	Nécrose tubulaire aiguë
Médicaments du système cardiovasculaire	
bloqueurs du SRA : IEC, ARA II, aliskiren	Insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, hyperkaliémie
dextran	Nécrose tubulaire aiguë
diurétiques de l'anse et thiazidiques	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë
methyldopa	Néphropathie interstitielle aiguë, sclérose rétropéritonéale
Médicaments du système digestif	
IPP	Néphropathie interstitielle aiguë
anti-H2 : cimétidine, ranitidine	Néphropathie interstitielle aiguë
mésalazine	Insuffisance rénale chronique
Médicaments de l'hémostase	
clopidogrel, ticlopidine	Néphropathie vasculaire aiguë
héparine	Embols de cholestérol
streptokinase, ténecteplase	Embols de cholestérol
warfarine	Néphropathie interstitielle aiguë, embols de cholestérol
Médicaments du système endocrinien	
estrogènes	Néphropathie vasculaire aiguë
propylthiouracile	Néphropathie interstitielle aiguë
Médicaments du système nerveux	
carbamazépine	Néphropathie interstitielle aiguë
dérivés de l'ergot de seigle	Sclérose rétropéritonéale
lithium	Néphropathie glomérulaire, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique
phénytoïne	Néphropathie interstitielle aiguë
acide valproïque	Néphropathie interstitielle aiguë

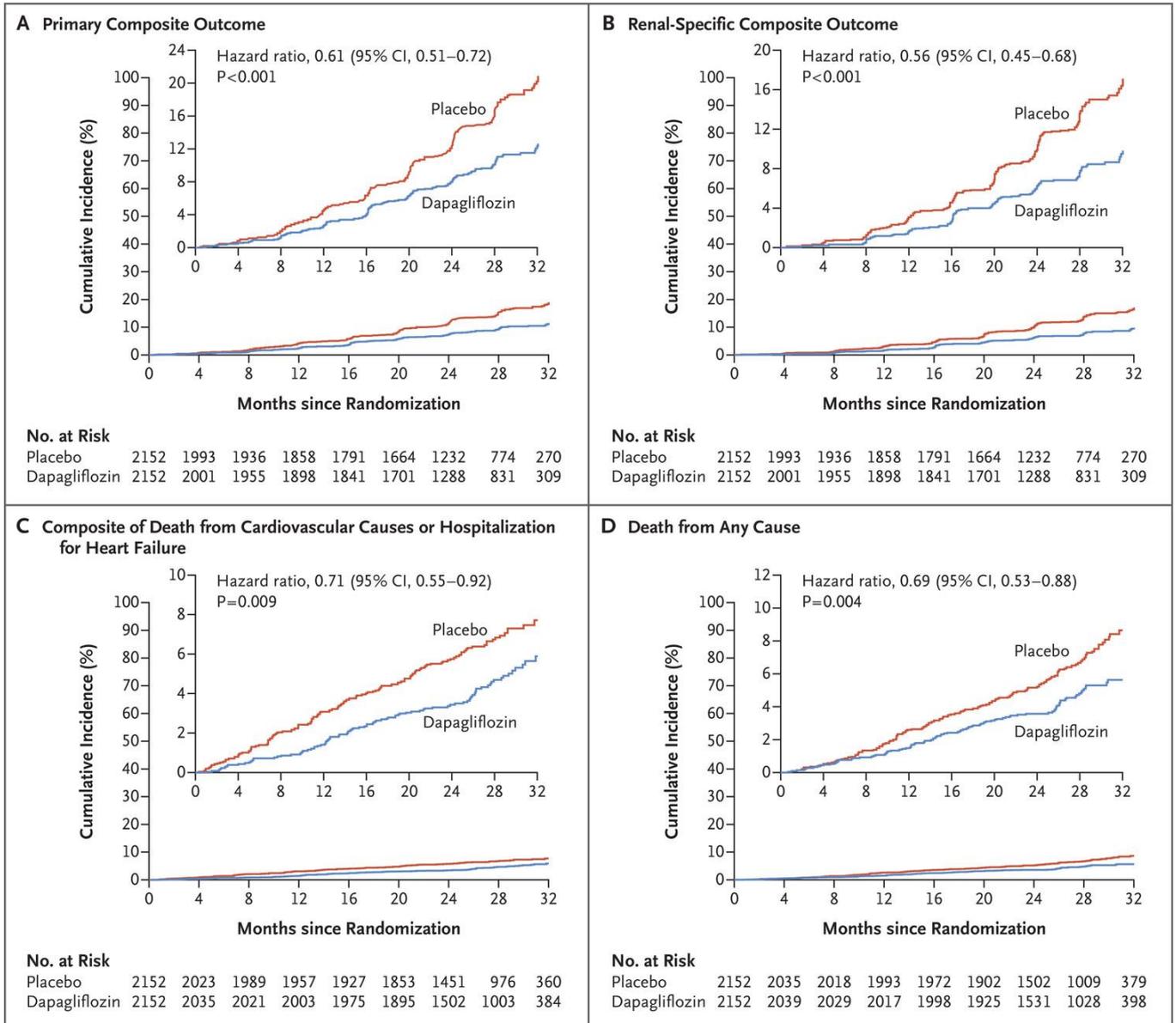
Annexe 5. Progression de la maladie rénale chronique ou décès de cause cardiovasculaire chez une population traitée par empagliflozine sur une durée médiane de 2 ans contre placebo lors de l'essai EMPA-KIDNEY (59)

IC : intervalle de confiance



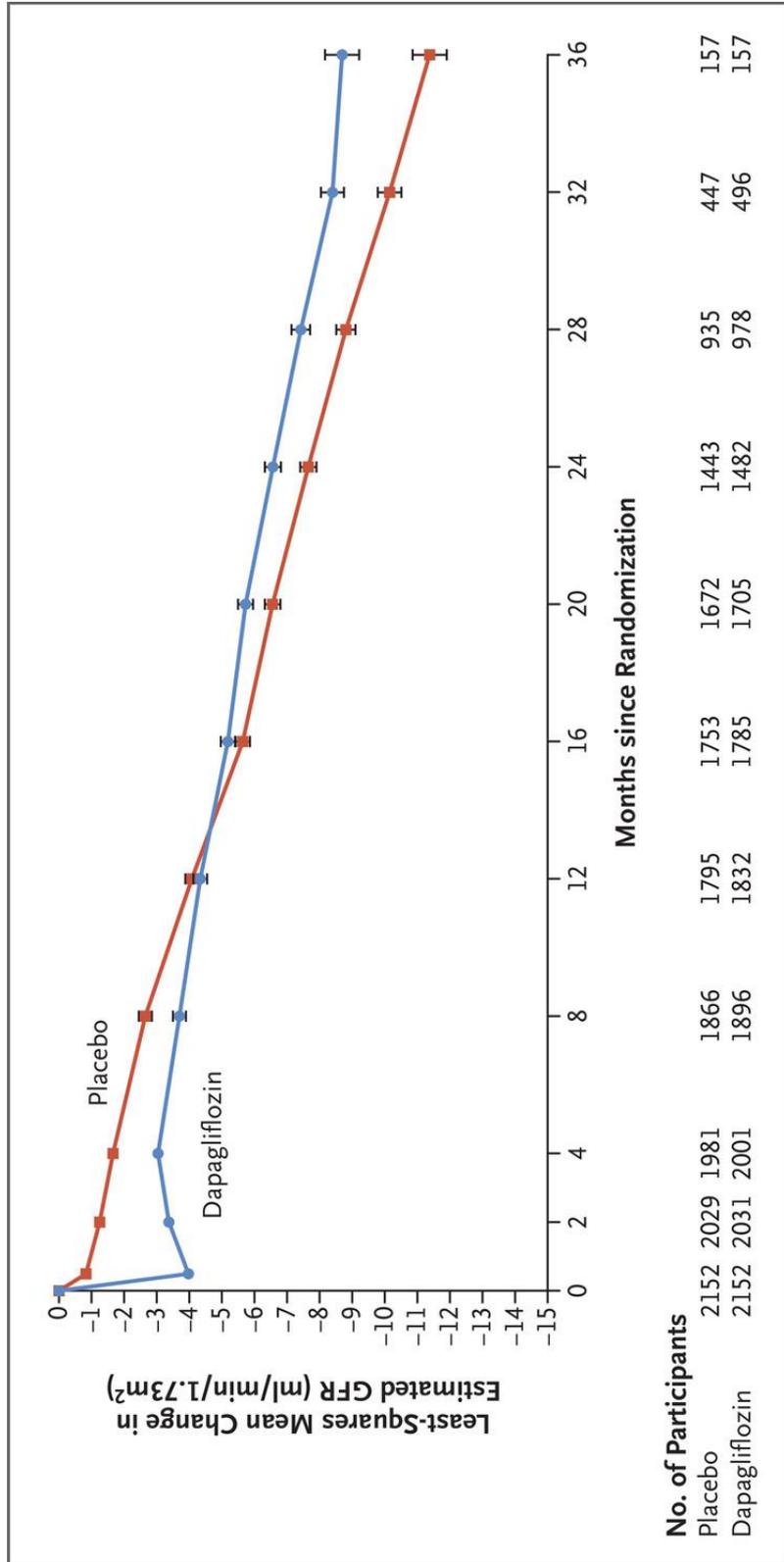
Annexe 6. Résultats primaires composites et secondaires de l'essai DAPA-CKD (60)

CI : intervalle de confiance



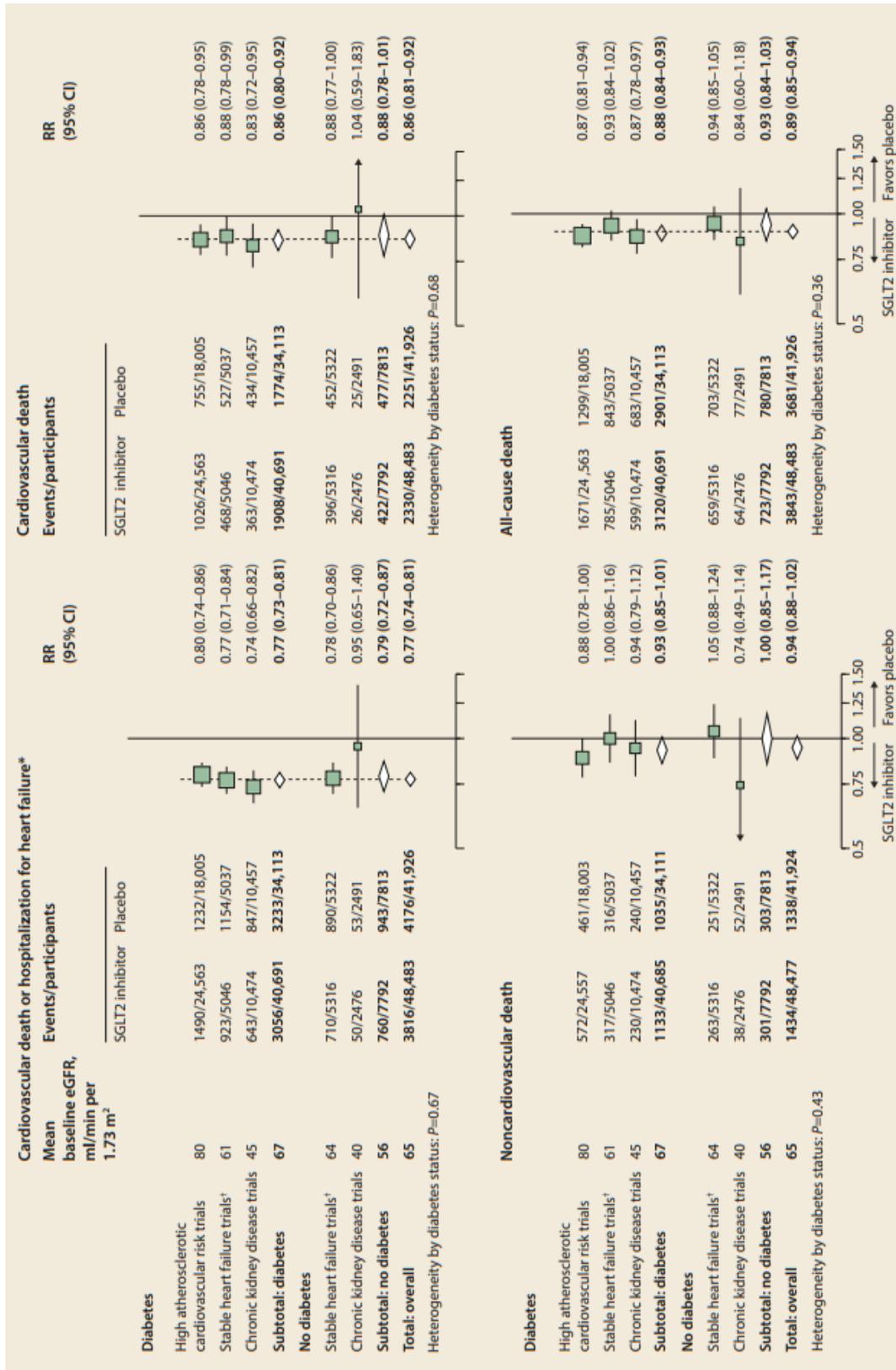
Annexe 7. Variation de la fonction rénale par rapport au DFGe initial avec utilisation de dapagliflozine à 10mg par jour contre placebo durant l'essai DAPA-CKD (60)

GFR : débit de filtration glomérulaire



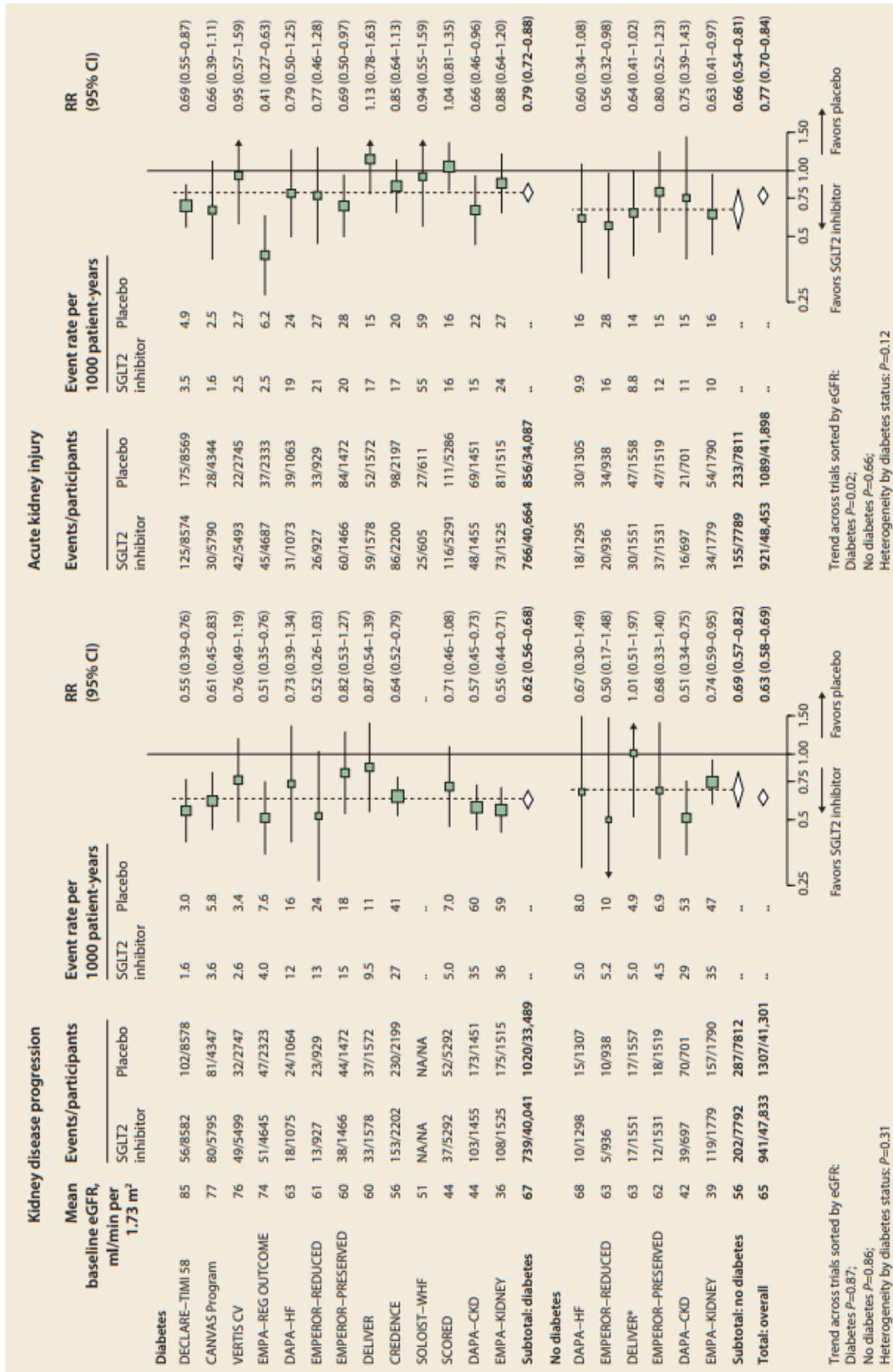
Annexe 8. Les effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 contre placebo sur les résultats cardiovasculaires et les mortalités en fonction de la population diabétique ou non et des différents essais (61)

CI : intervalle de confiance ; eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé ; RR : risque relatif



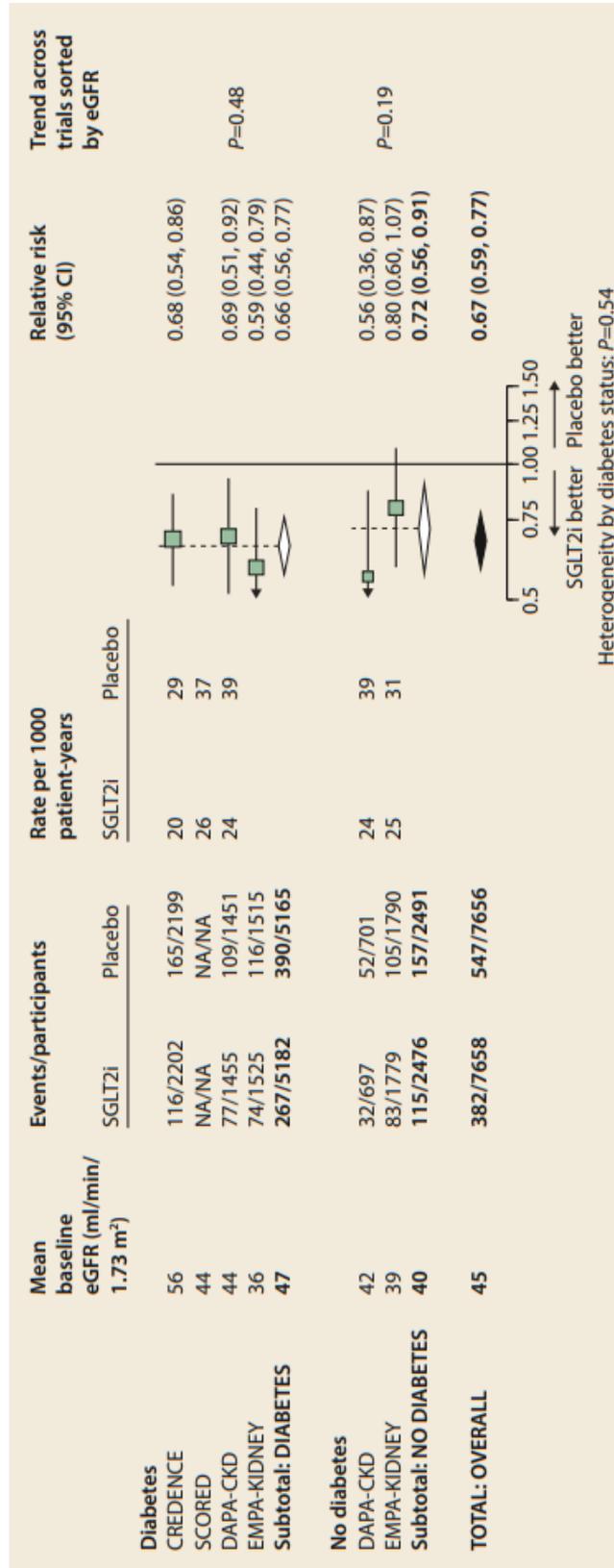
Annexe 9. Les effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 contre placebo sur la progression de la maladie rénale chronique et le risque d'insuffisance rénale aiguë classés selon la population diabétique ou non et des différents essais (61)

CI : intervalle de confiance ; eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé ; RR : risque relatif



Annexe 10. Les effets des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 contre placebo sur la progression vers la maladie rénale terminale (61)

CI : intervalle de confiance ; eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé ; RR : risque relatif



Annexe 11. Incidence des hypoglycémies, acidocétoses et des gangrènes de fourrier dans les essais menés avec les iSGLT2 (73)

Études	Hypoglycémies (gliflozines versus placebo)	Acidocétoses (gliflozines versus placebo)	Gangrène de Fournier (gliflozines versus placebo)
EMPAREG-Outcomes (empagliflozine)	27,7 % vs 27,8 % Sévères : 1,4 % vs 1,4 %	0,1 % vs < 0,1 %	NR
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	Sévères : 0,7 % vs 1,0 %	0,3 % vs 0,2 %	1 vs 5 cas
DAPA HF (dapagliflozine)	Sévères : 0,2 % vs 0,2 %	0,1 % vs 0 %	0 vs 1 cas
Quand diabète	Sévères : 0,4 % vs 0,4 %	3 vs 0 cas	NR
Sans diabète	Sévères : 0 vs 0 cas	0 vs 0	NR
EMPEROR-Reduced (empagliflozine)	1,4 % vs 1,5 %	0 vs 0	NR
Quand diabète	2,2 % vs 2,4 %	-	NR
Sans diabète	0,7 % vs 0,6 %	-	NR
DELIVER (dapagliflozine)	Sévères : 0,2 % vs 0,2 %	2 cas vs 0	0 vs 0 cas
EMPEROR-Preserved (empagliflozine)	2,4 % vs 2,6 %	0,1 % vs 0,2 %	NR
Quand diabète	4,3 % vs 4,5 %	NR	NR
Sans diabète	0,7 % vs 0,8 %	NR	NR
DAPA CKD (dapagliflozine)	Sévères : 0,7 % vs 1,3 %	0 vs 2 cas	NR
Quand diabète	Sévères : 1 % vs 2 %	0 vs 2 cas	NR
Sans diabète	0 cas	0 cas	NR
EMPA Kidney (empagliflozine)	Sévères : 2,3 % vs 2,3 %	6 cas vs 1 cas	NR
Quand diabète	NR	5 cas vs 1 cas	NR
Sans diabète	NR	1 cas vs 0	NR

HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; vs : versus ; NR : non rapporté.

Annexe 12. Incidence des infections urinaires et génitales dans quatre essais d'évènements cardio-vasculaires et rénaux avec les iSGLT2 (73)

Études	Infections urinaires (gliflozines versus placebo)	Infections génitales (gliflozines versus placebo)
EMPAREG-Outcomes (empagliflozine)	H : 10,5 % vs 9,4 % F : 36,4 % vs 40,6 % Sévères : 1,7 % vs 1,8 %	H : 5 % vs 1,5 % F : 10 % vs 2,6 %
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	Sévères : 1,5 % vs 1,6 %	Sévères : 0,9 % vs 0,1 % HR = 8,36 [IC95 % : 4,19-16,68] p < 0,001
DAPA HF (dapagliflozine)	0,5 % vs 0,7 %	NR
EMPEROR-Reduced (empagliflozine)	4,9 % vs 4,5 % Sévères : 1,0 % vs 0,8 %	1,7 % vs 0,6 % Sévères : 0,3 % vs 0,3 %
Quand diabète	5,6 % vs 5,3 %	1,9 % vs 0,4 %
Sans diabète	4,2 % vs 3,6 %	1,4 % vs 0,9 %
DELIVER (dapagliflozine)	1 % vs 1 %	NR
EMPEROR-Preserved (empagliflozine)	9,9 % vs 8,1 % Sévères : 1,9 % vs 1,5 %	2,2 % vs 0,7 % Sévères : 0,3 % vs 0,3 %
Quand diabète	10,1 % vs 8,9 %	2,5 % vs 1,0 %
Sans diabète	9,7 % vs 7,4 %	2,0 % vs 0,5 %
DAPA CKD (dapagliflozine)	0,9 % vs 0,7 % Sévères : 0,2 % vs 0,1 %	NR
EMPA Kidney (empagliflozine)	Sévères : 1,6 % vs 1,6 %	< 0,1 % vs < 0,1 %
H : hommes ; F : femmes ; HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; vs : versus ; NR : non rapporté.		

Annexe 13. Incidence des évènements en lien avec une déplétion volémique dans les essais d'évènements cardiovasculaires et rénaux menés avec les iSGLT2 (73)

Études	Amputations des membres inférieurs (gliflozines versus placebo)	Hypotension ou signes d'hypovolémie (gliflozines versus placebo)
EMPAREG-Outcomes (empagliflozine)	1,9 % vs 1,8 %	2,0 % vs 2,0 %
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	1,4 % vs 1,3 %	0,3 % vs 0,1 %
DAPA HF (dapagliflozine)	0,5 % vs 0,5 %	7,5 % vs 6,8 %
Quand diabète	1,1 % vs 0,8 %	7,8 % vs 7,8 %
Sans diabète	0,1 % vs 0,2 %	7,3 % vs 6,1 %
EMPEROR-Reduced (empagliflozine)	0,7 % vs 0,5 %	Hypotension : 9,4 % vs 8,7 % Hypotension symptomatique : 5,7 % vs 5,5 %
Quand diabète	NR	Hypotension : 9,8 % vs 7,8 %
Sans diabète	NR	Hypotension : 9,1 % vs 9,7 %
DELIVER (dapagliflozine)	0,6 % vs 0,8 %	Hypotension ayant conduit à l'arrêt du traitement : 0,2 % vs 0,0 % Hypovolémie ayant conduit à l'arrêt du traitement : 1,3 % vs 1,0 %
EMPEROR-Preserved (empagliflozine)	0,5 % vs 0,8 %	Hypotension : 10,4 % vs 8,6 % Hypotension symptomatique : 6,6 % vs 5,5 %
Quand diabète	1,0 % vs 1,4 %	Hypotension : 9,4 % vs 8,3 % Déplétion volémique : 11,0 % vs 9,3 %
Sans diabète	0,1 % vs 0,1 %	Hypotension : 11,4 % vs 8,9 % Déplétion volémique : 12,7 % vs 9,8 %
DAPA CKD (dapagliflozine)	1,6 % vs 1,8 %	Déplétion volémique : 5,9 % vs 4,2 %
Quand diabète	2 % vs 3 %	Déplétion volémique : 6 % vs 5 %
Sans diabète	0 cas vs 1 cas	Déplétion volémique : 5 % vs 3 %
EMPA Kidney (empagliflozine)	0,8 % vs 0,6 %	Déshydratation symptomatique : 2,5 % vs 2,3 %
HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; vs : versus ; NR : non rapporté.		

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 : Lien entre une reprise précoce du traitement suite à une hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë et le risque d'une récurrence.

La maladie rénale chronique est un enjeu de santé publique actuel et futur. En 2017, on l'estimait chez près de 700 millions de personnes soit 9,1 % de la population mondiale. Les iSGLT2 sont une solution thérapeutique récente dont l'utilisation dans le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique est maintenant courante. Leurs propriétés cardioprotectrices, et néphroprotectrices en font un allié de choix dans la prise en charge de ces pathologies.

Cependant, à l'instar des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les iSGLT2 ont une activité hypovolémique les rendant problématiques dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. Ils sont donc, dans ces cas-là et selon les recommandations, arrêtés momentanément. De plus, la majorité des auteurs et méta-analyses montrent une protection attribuée aux iSGLT2 à l'égard des IRA.

Le questionnement concernant la reprise de ces traitements en fin d'hospitalisation pour IRA est tout autre et la littérature actuelle ne comporte pas d'études randomisées d'envergure traitant de cette problématique.

Lors de ce travail, nous avons creusé le lien potentiel entre une reprise précoce des gliflozines et le risque de récurrence d'IRA. Les résultats de ce travail mettent en avant une augmentation significative du risque de récurrence d'IRA lorsque le traitement est repris dans les 3 premiers mois après l'épisode initial. Une future étude multicentrique randomisée permettrait d'éclaircir ces résultats.

Mots-clés : iSGLT2, IRA, récurrence, MRC, reprise précoce

Type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors: Relationship between early resumption of treatment following hospitalization for acute renal failure and risk of recurrence.

Chronic kidney disease is a current and future public health issue. In 2017, it was estimated to affect almost 700 million people, or 9.1% of the world's population. iSGLT2 is a recent therapeutic solution whose use in diabetes, heart failure and chronic renal failure is now commonplace. Their cardioprotective and nephroprotective properties make them an ideal ally in the management of these pathologies.

However, like renin-angiotensin system inhibitors, iSGLT2s have hypovolemic activity, making them problematic in the context of acute renal failure. In such cases, they should be temporarily discontinued, as recommended. What's more, most authors and meta-analyses show that iSGLT2s protect against AKI.

The question concerning the resumption of these treatments at the end of hospitalization for ARF is quite different, and the current literature does not include any large-scale randomized studies dealing with this issue.

In this study, we investigated the potential link between early resumption of gliflozin therapy and the risk of AKI recurrence. The results show a significant increase in the risk of AKI recurrence when treatment is resumed within the first 3 months after the initial episode. A future randomized multicenter study will clarify these results.

Keywords : iSGLT2s, AKI, recurrence, CKD, early recovery

