



# MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE «Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

MEMOIRE PRESENTE PAR  
DOCTEUR SARA AIT GHAZI  
Née le 07/10/1991

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option: Néphrologie

Sous la direction du Professeur : SQALLI HOUSSAINI Tarik

Membre associé : Professeur El BERDAI GHITA

Session octobre 2023

T. SQALLI

**A mon Maitre**

**Monsieur le Professeur Tarik SQALLI HOUSSAINI**

Qu'il me soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous exprimer ma  
profonde gratitude et reconnaissance.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour moi un  
exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Merci d'avoir guidé mes premiers  
pas dans le chemin de médecin néphrologue. Par cette occasion, permettez-moi de  
vous exprimer cher maître mes sentiments de respects les plus sincères et ma  
profonde gratitude.

Que Dieu vous Bénisse et vous Récompense pour le travail que vous accomplissez.

**A mon Maitre**

**Madame Le Professeur Nadia KABBALI**

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre spontanéité.

J'ai eu le plus grand plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de  
vous la conseillère et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie,  
sourire et bienveillance.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et  
professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et  
un profond respect.

Veuillez trouver ici , cher maitre , le témoignage de ma vive gratitude et de mes  
sentiments les plus respectueux

**A Madame Le Professeur CHOUHANI Basmat-Amal**

Je vous remercie pour vos conseils et votre encadrement au cours de mon cursus de résidanat, je suis particulièrement touchée par votre sérieux, votre gentillesse méritent toute admiration.

Veillez accepter mes remerciements et mon admiration pour vos qualités humaines et Professionnelles.

**A Madame Le Professeur EL BARDAI Ghita**

Je suis particulièrement touchée par votre spontanéité et votre gentillesse. Vous avez illuminez mes moments difficiles par vos conseils en tant que maitre.

Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Attentionnée et Attentive, mais aussi dotée d'une envie de partage sans limite, vous m'avez inculqué votre amour du sérieux, de l'excellence et de l'exigence au quotidien.

Veillez accepter mes remerciements et mon admiration pour vos qualités d'enseignant et pour votre compétence.

## **A MON TRES CHER PERE BENACEUR**

A celui qui m'a aidé à découvrir le savoir le trésor inépuisable. De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie... Je t'aime papa

## **A MA CHÈRE MÈRE MALIKA**

Affable, honorable, aimable: Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne pourra être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

## **A MA DEUXIÈME MAMAN SANAE**

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, ton aide et ta générosité extrême a été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Je te remercie spécialement pour ton encouragement et tes sacrifices dans certains passages dans mon parcours,

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et ma grande reconnaissance.

J'implore DIEU qu'il t'apporte bonheur, amour et que tes rêves se réalisent.

Je t'aime Sanita

## **A ma sœur chérie JIHANE**

Ma chère petite sœur jiji présente dans tous mes moments d'examens par son soutien moral.

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

### **A mon chère frère KAMAL**

Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour.

En témoignage de l'attachement, et de l'affection que je porte pour toi. Malgré la distance géographique, tu es toujours dans mon cœur. Je te remercie pour ton soutien et ton affection si sincère.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je t'aime mon pharmacien

### **A ma chère petite sœur MANAL**

Je te dédie cette thèse

Expression de mes sentiments de fraternité et d'amour chère petite sœur, Je te souhaite un bon courage dans tes études et un avenir plein de Joie, de bonheur et de bonne santé .

### **A mon mari Jalal**

Je tenais à prendre un moment pour t'exprimer ma gratitude du fond du cœur.

Tu es bien plus qu'un mari exceptionnel, tu es mon meilleur ami, et mon confident.

Je suis tellement reconnaissante d'avoir la chance de partager ma vie avec toi.

**A ma meilleure amie Soukaina Ait Zaid**

Un grand merci pour ton soutien, tes encouragements, et ton aide. J'ai trouvé en toi  
le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de  
bonheur, autant dans ta vie professionnelle que personnelle.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

**A ma chère amie Ghita El Yousfi**

Tu es une amie merveilleuse. Si attentionnée et si aimante, merci d'être dans ma vie.  
Tu es une belle personne à l'intérieur comme à l'extérieur, et j'ai tellement de chance  
de t'appeler mon amie.

**A ma chère amie Mouna El Mansoury**

Ma chérie, Je suis reconnaissante de t'avoir comme amie dans ma vie, Notre amitié  
compte vraiment beaucoup pour moi. Merci d'être toujours là pour moi

**A toute ma famille et à mes amis**

Merci d'être là.

Qu'il me soit permis au terme de ma formation de vous rendre  
hommage et de vous dire combien je vous aime

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

**PLAN**

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

<b>PLAN</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>RAPPELS</b> .....	<b>11</b>
I. Physiologie .....	12
II. <b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>14</b>
1. Facteurs génétiques.....	14
2. Facteurs métaboliques.....	15
A. Rôle du glucose .....	15
B. Rôle des lipides .....	16
3. Facteurs hémodynamiques .....	16
A. Pression artérielle .....	16
B. Rôle de l'hyperfiltration glomérulaire .....	17
C. Rôle du système Rénine–Angiotensine Aldostérone .....	17
4. Anomalies de la barrière de filtration glomérulaire .....	17
A. Réduction podocytaire .....	18
B. Réduction de la néphrine .....	18
III <b>HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE RENALE</b> .....	<b>19</b>
1. Les Effets des ISGLT2.....	23
2. Prescriptions en pratique .....	24
3. QUAND COMMENCER ? QUAND ARRÊTER .....	26
4. TRAITEMENT NÉPHROPROTECTEUR CONCOMITANT .....	27
5. DIMINUTION DU DFG EN DÉBUT DE TRAITEMENT .....	27
6. EFFETS COLLATÉRAUX POSITIFS .....	29
7. EFFETS COLLATÉRAUX NÉGATIFS .....	30

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

<b>Mise en place de l'étude &lt;&lt;Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE&gt;&gt;</b> .....	<b>32</b>
1. Protocole de l'étude .....	33
2. Comité d'éthique : Missions et procédure d'autorisation.....	33
A. Missions.....	33
B. Procédure d'autorisation d'un projet d'étude .....	34
3. Protection des participants et consentement éclairé .....	35
4. Autorisation de la CNDP .....	36
A. Information et sensibilisation.....	36
B. Conseil et proposition .....	37
C. Protection.....	37
D. Contrôle et investigation .....	37
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>38</b>
I. Type de l'étude .....	39
II. Population d'étude .....	39
III. RESULTATS ET DISCUSSION .....	40
IV. CONCLUSION .....	47
V. BIBLIOGRAPHIE .....	66

## **LISTE DES SCHEMAS**

Schéma 1. Une cellule tubulaire proximale .....	13
Schéma 2. Mécanisme d'action des inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 .....	22
Schéma 3. Effets des inhibiteurs de la SGLT2 .....	23
Schéma 4. Glomérules illustrant l'effet du stade initial de la néphropathie .....	24
Schéma 5. Évolution du DFG sous inhibiteurs SGLT2 .....	28
SCHEMA 6 : ISGLT2 et résultats renaux : comparaison des etudes.	

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Exemple d'association entre le polymorphisme génétique et la maladie rénale diabétique .....	14
Tableau 2. Histoire naturelle de la néphropathie diabètiqu.....	20

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1. Physiopathologie complexe de maladie rénale diabétique.....	18
Figure 2. Effets sur l'albuminurie et le DFG estimé .....	42
Figure 3. Variation du DFG estimé par rapport à la valeur initiale .....	44
Figure 4. Variation du DFG estimé par rapport à la valeur de référence .....	45

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
<b>AIT</b>	: Accident ischémique transitoire.
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché.
<b>ANCA</b>	: les anticorps anti cytoplasme du polynucléaire neutrophile.
<b>ARA II</b>	: Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
<b>CEHUF</b>	: le comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès.
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire.
<b>CNDP</b>	: Commission Nationale de contrôle et de la protection des
<b>Da</b>	: Daltons.
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire.
<b>DCP</b>	:Données à caractère personnel.
<b>DT2</b>	: diabète type 2.
<b>ECG</b>	: électrocardiogramme.
<b>ETT</b>	: l'échocardiographie Transthoracique.
<b>GLUT</b>	: Transporteur de glucose.
<b>P</b>	: Protéinurie.
<b>H</b>	: Hématurie
<b>L</b>	: Leucocyturie.
<b>GLY</b>	: Glycosurie.
<b>AC</b>	: Acétonurie.
<b>HBA1c</b>	: hémoglobine glyquée.
<b>HTA</b>	: hypertension artérielle.
<b>IEC</b>	: inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale Diabétique»

---

**IMC** : index de masse corporelle.

**IRC** : Insuffisance rénale chronique.

**KDIGO** : KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES

**MRLD** : Maladie rénale diabétique.

**PA** : Pression artérielle.

**PKR** : Polykystose rénale.

**SGLT1** : Sodium Glucose Luminal Cotransporter 1 .

**SGLT2** : Sodium Glucose Luminal Cotransporter 2 .

**SRAA** : Système rénine angiotensine aldostérone.

**VCI** : veine cave inférieur.

**DAPA-CKD** : Dapagliflozin and prévention of adverse outcomes in chronic kidney disease.

**CREDESCENCE** : canagliflozin and Rénal événements in diabète with established nephropathy clinical évaluation.

**EMPA-KIDNEY** : Empagliflozin-KIDNEY .

## INTRODUCTION

Le diabète est une maladie grave qui évolue sur un mode épidémique. C'est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux [1].

Au Maroc, la prévalence du diabète dans la population générale adulte varie de 6,6% à 17%, ce qui suggère que le diabète sucré est un problème majeur de santé publique[2,3].

Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications touchant le cœur, les vaisseaux, les yeux, les reins et les nerfs [1]. .

La maladie rénale diabétique (MRD) est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale au Maroc et dans le monde [4].

En effet, selon le registre marocain d'insuffisance rénale chronique terminale, elle demeure l'étiologie la plus fréquente [5].

L'hyperfiltration glomérulaire, définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG)  $>135$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, est considérée comme un facteur de risque du développement d'une néphropathie diabétique .Elle est fréquente dans le diabète de types 1 et 2 et dans le syndrome métabolique. Jusqu'à récemment, les seules classes de médicaments qui ralentissaient le déclin de la fonction rénale étaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARAI). [6]

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. C'est une nouvelle arme dans la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale diabétique avec un effet

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

potentiel sur la réduction et la prévention de la progression de la néphropathie lié au diabète vers l'insuffisance rénale chronique (IRC). [6]

Le but de notre travail est de partager les étapes de la mise en place de notre étude intitulée **Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE** que nous menons au sein du service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès dont but de montrer leur effet néphroprotecteur chez les patients MRC diabétiques de types II et albuminuriques dans un premier lieu et leur effet sur la volémie dans un deuxième lieu.

## RAPPELS

## I. Physiologie :

Le rein joue un rôle encore plus fondamental dans le métabolisme du glucose via son activité constante, à chaque minute, de filtration et de réabsorption. [6]

Le glucose, petite molécule de 180 Da, de taille légèrement supérieure à la créatinine (113 Da), est en effet librement filtré par le glomérule rénal.

En situation physiologique, il est ensuite réabsorbé dans sa quasi-totalité par le tubule proximal. La concentration plasmatique moyenne de glucose est d'environ 5,5 mmol/l, ce qui correspond à 1 g/l. Ainsi, 1,80 g/l de glucose sont filtrés et réabsorbés quotidiennement par les reins. La réabsorption de glucose par le rein est dépendante des co-transporteurs (SGLT), sont une famille de transporteurs de glucose et accessoirement de galactose ; il existe deux types :

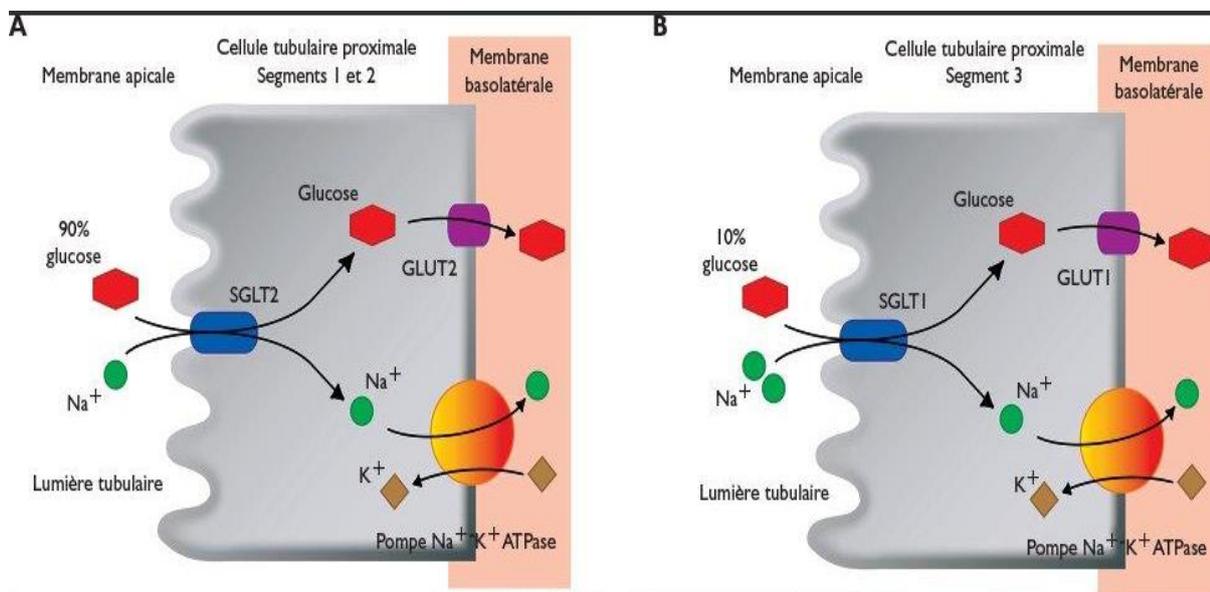
Les SGLT1 retrouvés dans la muqueuse intestinale (partie apicale des entérocytes) et permet ainsi l'absorption intestinale du glucose et du galactose de l'intestin grêle ainsi au niveau du segment S3 du tubule proximale (Schéma I) .

Les SGLT2 qui sont situés principalement au niveau du segment S1-S2 des tubules proximaux des néphrons et rend possible la réabsorption du glucose filtré par le glomérule. Ils transportent de façon conjointe le Na<sup>+</sup> et le glucose en utilisant le gradient transmembranaire créé par la pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase (Schéma I) . [5;6]

Les transporteurs GLUT à la membrane basolatérale transportent le glucose de façon passive vers le sang, via GLUT2 > GLUT1 .Le co-transporteur Na-glucose SGLT2 à un rôle déterminant dans cette réabsorption du glucose. [6]

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»



### Schéma d'une cellule tubulaire proximale

Grâce au gradient créé par la pompe Na-K ATPase, le Na et le glucose entrent à travers la molécule transmembranaire SGLT au niveau apical. Le glucose diffuse ensuite selon son gradient de concentration via GLUT au niveau basolatéral.

**A.** Cellule située dans les deux premières parties du tubule proximal. **B.** Cellule située dans la troisième partie du tubule proximal.

*Schéma 1. Une cellule tubulaire proximale*

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE :**

Les données de physiopathologie de l'atteinte rénale liée au diabète s'appuient, pour une large part, sur des observations cliniques. Ainsi, le rôle de facteurs métaboliques (hyperglycémie, hyperlipémie) mais aussi de facteurs hémodynamiques a été mis en avant.

De façon plus récente, des données sur l'effet de gènes candidats, impliqués plus ou moins fortement dans ces deux systèmes, sont venues s'ajouter aux données cliniques ou expérimentales sur la physiopathologie de la néphropathie diabétique.

Les données sur la physiopathologie s'appuient sur des modèles animaux ou cellulaires qui sont plus adaptés à l'étude de l'atteinte liée au diabète de type 1 (induction de l'hyperglycémie par la streptozotocine, utilisation de contraction élevée de glucose dans des milieux de culture) Cependant en clinique humaine, il ne semble pas devoir être proposé de distinction formelle entre diabète type 1 et diabète type 2 quant aux complications rénales, puisque les même facteurs de risque (incluant même l'insulino-résistance dans le diabète type 1 sont retrouvés avec souvent les mêmes aspects histologiques . [7-8 ]

### **1. Facteurs génétiques**

Les études Genome-Wide Association Studies (GWAS) ont mis en évidence l'existence de variants génétiques montrant une association avec le risque de développer une maladie rénale diabétique (MRD) dans une large population. Ainsi une méta-analyse a montrée l'existence de 24 variants génétiques dans 16 gènes qui pourraient être associés à la MRD. [9]

### **Tableau 1. Exemple d'association entre le polymorphisme génétique et la maladie rénale diabétique**

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

Nom des gènes	Rôle
Glucose transporteur 1 ( <i>GLUT 1</i> )	Susceptibilité à la MRD
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Susceptibilité à l'IRCT
MTHF réductase	Augmentation du risque de la MRD
TNF $\alpha$	Allèle protecteur de la MRD
Adiponectine	Augmentation du risque de la MRD
TGF $\beta$ -1	Diminution du risque de MRD
Apolipoprotéine E	Diminution du risque de MRD

MRD : maladie rénale diabétique ; IRCT : insuffisance rénale terminale ; MTHF : méthylènetétrahydrofolate ; TNF $\alpha$  : *tumour necrosis factor- $\alpha$*  ; TGF $\beta$ -1 : *transforming growth factor  $\beta$  1*

## 2. Facteurs métaboliques

### A. Rôle du glucose :

Parmi les anomalies métaboliques associées à la néphropathie diabétique, le rôle du glucose est le plus évident. Cependant des études ont montré que les lipides pouvaient jouer un rôle dans les atteintes rénales liées au diabète. L'hyperglycémie provoque de nombreuses modifications intracellulaires incluant : l'altération de la production énergétique de la cellule, l'activation de différentes enzymes telles « l'aldolase réductase » et la protéine kinase C (PKC), l'augmentation du taux de polyols et des hexosamines, la production de produits avancés de la glycation (AGE), la production d'espèces réactives d'oxygène (ROS), l'expression anormale de la cycline kinase et de son inhibiteur, avec dysrégulation des facteurs contrôlant l'homéostasie de la matrice extracellulaire. Les cellules sujettes aux complications du diabète sont celles qui ne sont pas capables de moduler le transport du glucose pour prévenir son accumulation intracellulaire excessive. [9]

### **B. Rôle des lipides :**

Plusieurs études ont montré dans différents modèles animaux, l'association entre glomérulosclérose focale et une hypercholestérolémie induite par l'alimentation. En plus des dyslipidémies, l'altération de la fonction rénale est aggravée par l'hypertension ou par le diabète. Il existe une grande similarité entre glomérulosclérose et athérosclérose pour les facteurs de risque associés sur le plan épidémiologique, et de façon intéressante, les mécanismes conduisant à l'athérosclérose au niveau des cellules de la paroi vasculaire sont remarquablement parallèles aux mécanismes conduisant à l'atteinte rénale au niveau des cellules glomérulaires. Il a été mis en évidence un rôle des lipo-particules dans la promotion de l'inflammation dans les deux cas avec le recrutement de cellules du système monocyttaire et macrophagique qui deviennent des cellules spumeuses et aggravent le phénomène. [10-11]

### **3. Facteurs hémodynamiques :**

#### **A. Pression artérielle :**

La relation entre la maladie rénale diabétique et la pression artérielle a été proposée il y'a plus de 30 ans. Dans les études transversales on a noté une élévation de la pression artérielle associée à la présence de complication rénale. Dans l'histoire naturelle de la néphropathie diabétique, Mogensen indique que la pression artérielle augmente dès le stade de la néphropathie incipiens [12]. De plus lors des études longitudinales s'intéressant à des sujets normoalbuminurique non hypertendus, il a été montré qu'une élévation de la pression artérielle, notamment systolique prédisait l'apparition de micro-albuminurie. [13]

### **B. Rôle de l'hyperfiltration glomérulaire :**

Parmi les hypothèses qui expliquent cette hyperfiltration c'est l'hypothèse tubulaire ou feedback tubulo-glomérulaire, il y a, en raison de l'hyperglycémie, une augmentation de l'activité et du nombre de co-transporteurs SGLT2 et ainsi une augmentation de la réabsorption de Na au niveau du tube proximal, Cela a comme conséquence une diminution de la quantité de Na<sup>+</sup> arrivant au niveau de la macula densa (tubule distal), ce qui est interprété comme une diminution du volume circulant efficace. Une vasodilatation de l'artériole afférente survient alors, entraînant une augmentation du DFG.

De plus, la réabsorption exagérée du Na<sup>+</sup> dans le tubule proximal induit une rétention hydrosodée, qui est l'un des mécanismes responsables de l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques. [6]

### **C. Rôle du système Rénine-Angiotensine Aldostérone :**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un des éléments les plus importantes vasoconstrictions post-glomérulaire, l'angiotensine II est directement impliquée dans l'hémodynamique intra-rénale et participe à la physiopathologie de la néphropathie diabétique.[9] De plus indépendamment de son rôle sur l'hémodynamique l'angiotensine II a un effet de promotion du TGF- $\beta$ , dont le rôle est central dans le mécanisme de la fibrose rénale [13].

## **4. Anomalies de la barrière de filtration glomérulaire :**

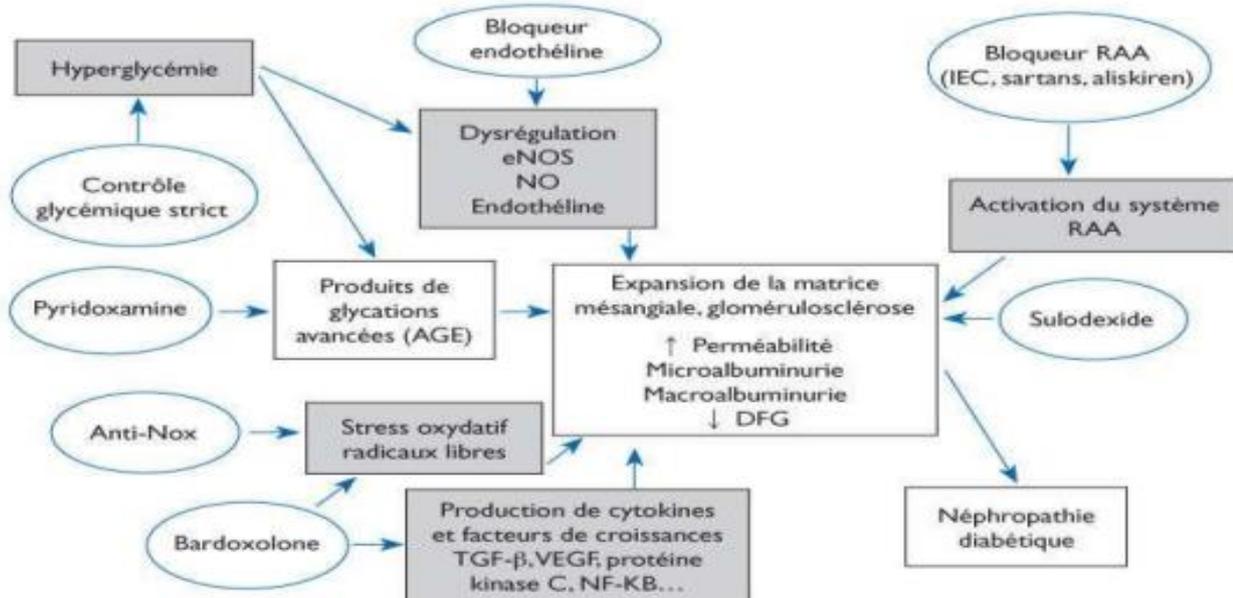
Alors que les néphrologues se sont intéressés en premier lieu aux glomérules et tout particulièrement aux cellules mésangiales, les lésions podocytaires ont été reconnues assez tardivement dans la genèse de la maladie rénale diabétique . [14]

**A. Réduction podocytaire :**

La perte podocytaire semble être un phénomène précoce dans l'apparition de la MRD, comme suggéré par la présence de podocytes dans les urines du sujet présentant une altération de l'albuminurie, d'autre part il existe un élargissement précoce des pieds des podocytes , connu sous le nom d'effacement podocytaire ,qui semble lui aussi très précoce

**B. Réduction de la néphrine :**

D'autres données, concordantes tant chez les patients diabétiques de type 1 que les patients diabétiques type 2 suggèrent une réduction de la néphrine chez les sujets protéinuriques comparés à des sujets contrôles (figure 1). La néphrine représente un marqueur intéressant de la lésion primitive rénale associée au diabète. Plusieurs modèles se sont donc intéressés à la modification de la néphrine ou à la structure podocytaire.



*Figure 1. Physiopathologie complexe de maladie rénale diabétique*

### III. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE RENALE :

Évolution classique : les cinq stades de la maladie rénale diabétique. [Tableau 2].

L'histoire naturelle de la maladie rénale diabétique, décrite dans les années 1980, est fondée sur une étude longitudinale de patients ayant un diabète type 1, ou un diabète type 2, qui rapportait que l'évolution naturelle de ces deux maladies était comparable. Mogensen a ainsi décrit l'évolution de la MRD en cinq stades.

Le Tableau 2 : illustre les principales caractéristiques de chaque stade qui peuvent se résumer en trois grandes phases

- Durant les dix premières années du diabète, les stades I et II sont infra-cliniques. Tous les sujets diabétiques sont concernés, nous ne savons pas encore faire la distinction entre ceux qui évoluent et ceux qui n'évoluent pas vers le stade III.
- Les dix années suivantes correspondent au stade III, tournant évolutif majeur, caractérisé par l'apparition d'une micro albuminurie permanente. Cette micro albuminurie n'est donc pas un marqueur de risque mais véritablement un marqueur précoce signant l'installation de la maladie rénale diabétique. Des anomalies tensionnelles minimales, parfois détectables uniquement par enregistrement ambulatoire de la pression artérielle apparaissent. L'équilibre glycémique strict et/ou certains traitements antihypertenseurs seraient susceptibles de stabiliser la progression de la néphropathie comme le laissent espérer de nombreuses études en cours.
- Enfin, pendant huit autres années en moyenne, la fonction rénale se dégrade (stade IV d'insuffisance rénale) pour atteindre le stade V de l'insuffisance

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

rénale terminale. Au cours de l'évolution, la protéinurie augmente progressivement ou par poussées néphrotiques puis diminue en raison de la baisse du nombre de glomérules fonctionnels. Sur le plan clinique, on décrit plutôt la néphropathie incipiens (stade de microalbuminurie), puis la néphropathie avérée (protéinurie ou insuffisance rénale). [9]

**Tableau 2. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique**

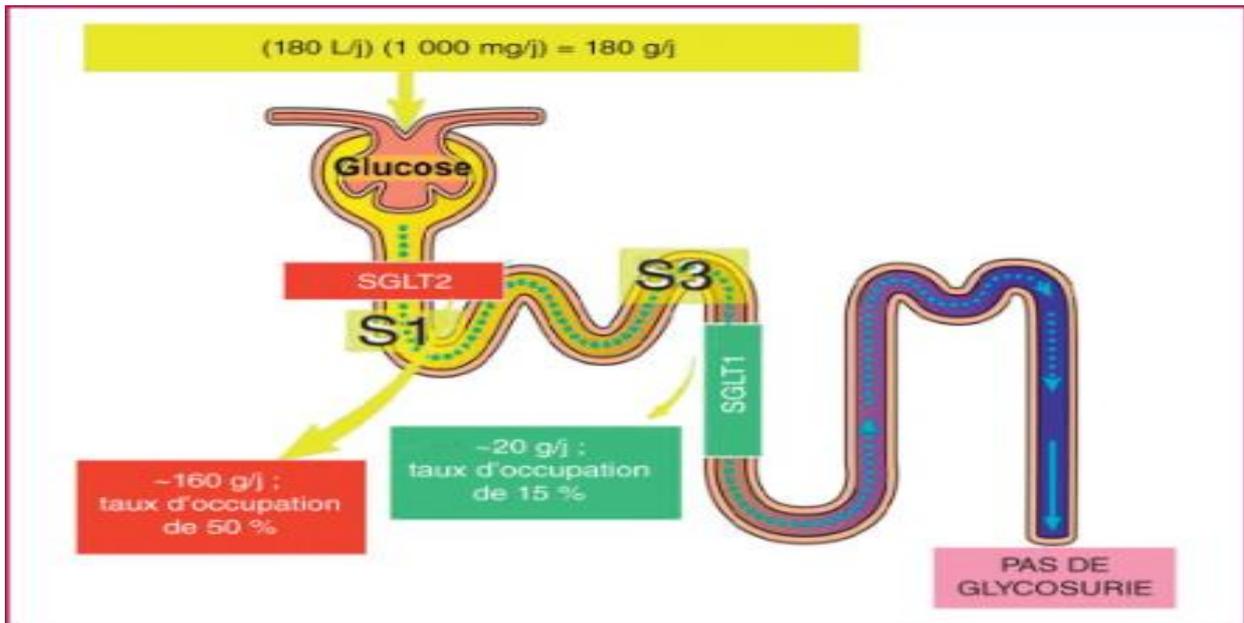
Stade et chronologie	Principales modifications anatomiques	Filtration glomérulaire	Excrétion urinaire d'albumine	Tension artérielle
<b>Stade I:</b> Syndrome hypertrophie Hyperfonction dès le début du diabète	Hypertrophie glomérulaire : Augmentation de la taille des reins.	Augmentée de 20 à 50% ml/min	Normale (parfois élevé de façons transitoire)	Normale
<b>Stade II:</b> Néphropathie silencieuse les 6 premières années	Début d'épaississement de la membrane basale.	Reste augmentée chez certains, retour à la normale chez d'autres	Normale (peut s'élever en situation de stress, d'effort)	Normale
<b>Stade III:</b> Néphropathie incipiens : 7 à 15 ans d'évolution	Expansion mésangiale (matrice).	Diminution progressive vers des valeurs supranormales	Microalbuminurie IIIa : 20 à 70 µg/min IIIb : 70 à 200 µg/min Augmentation de 20 %/an.	IIIa : normale IIIb : souvent modérément élevée. Augmentation de 3 mmHg/an
<b>Stade IV:</b> Néphropathie clinique : 15 à 20 ans.	Début d'occlusion glomérulaire puis hypertrophie des glomérules sains restants : inflation du tissu interstitiel.	Diminution de 10 ml/min/an	Macro-albuminurie > 200 µg/min, voire syndrome néphrotique.	Élevée, secondaire à la néphropathie : augmentation de 5 mm Hg/an.
<b>Stade V:</b> Insuffisance rénale terminale : 25 à 30 ans ou plus	Occlusion glomérulaire généralisée : tissu interstitiel fibreux ;	Inférieure à 10 ml/min ;	Diminution progressive de la protéinurie.	Élevée.

### Les inhibiteurs de la SGLT2 :

Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (ISGLT2), appelés aussi Gliflozines, constituent une nouvelle classe thérapeutique d'une importance majeure en néphrologie. Comme leur nom l'indique, ces molécules inhibent la réabsorption du glucose par le tube proximal, entraînant une glycosurie (Schéma III) . Cet effet princeps s'accompagne d'une diurèse osmotique, d'une natriurèse, au moins transitoire, d'une uricosurie et d'une augmentation de l'hématocrite. Outre une diminution de l'hyperglycémie, les ISGLT2 entraînent un certain amaigrissement, suite à la perte calorique induite par la glycosurie, et une baisse de la pression artérielle d'origine multifactorielle (perte de poids, natriurèse, amélioration de la fonction endothéliale, diminution de la rigidité artérielle) . [15]

L'importance de la glycosurie dépend directement de deux facteurs : le niveau de l'hyperglycémie et la valeur du DFG (Schéma 2). Alors qu'une réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de l'ordre de 0,8 % en moyenne est observée avec une Gliflozine chez les patients DT2 avec une fonction rénale normale, elle devient moins importante en dessous d'un DFG de 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>, et elle s'amenuise encore d'avantage si le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (4). Ces résultats ont régenté les conditions d'utilisation dans les notices officielles et les conditions de remboursement pour les différentes Gliflozines .[15 ;16]

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale Diabétique»



**Schéma 2. Mécanisme d'action des inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 .**

Au Maroc, l'utilisation des Gliflozines lors de la MRC est autorisée chez les patients avec un DFG supérieur à 60 ml /min / 1,73 m<sup>2</sup>, l'autorisation de la mise en marché avec un DFG inférieur à 60 ml /min/1.73m<sup>2</sup> est en cours de validation.

En néphrologie générale, la présence d'une albuminurie est un facteur pronostic majeur de la progression de la MRC. Les ISGLT2 réduisent l'albuminurie de 30% chez 40% des patients et de 50% chez 20% des patients quand ils sont ajoutés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2).[15,16]

Il paraît donc logique de proposer ces traitements en priorité aux patients présentant une albuminurie pathologique, ce que confirment des données récentes. Ainsi, les ISGLT2 sont très clairement à recommander chez le patient avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée ou chez le patient, notamment diabétique, à très haut risque cardiovasculaire et ce, quel que soit le niveau d'albuminurie. [15]

## 1. Effet des ISGLT2 :

Néphrologiques via *feedback tubulo-glomérulaire ( schéma III )* :

- L'Inhibition des SGLT2 inhibe la réabsorption glucose et du  $\text{Na}^+$  -> effet NATRIURETIQUE donc DIURETIQUE -> baisse PA et de la volémie
- Hausse quantité Na qui arrive à la macula densa : interprété comme une hausse du volume circulant efficace.
- Inhibe la vasodilatation de l'artériole afférente (qui apparaît en cas de baisse du NaCl délivré au niveau distal) Donc baisse du DFG ET baisse protéinurie.
- réduisent le poids des patients de 2 à 3 kg environ.[16]

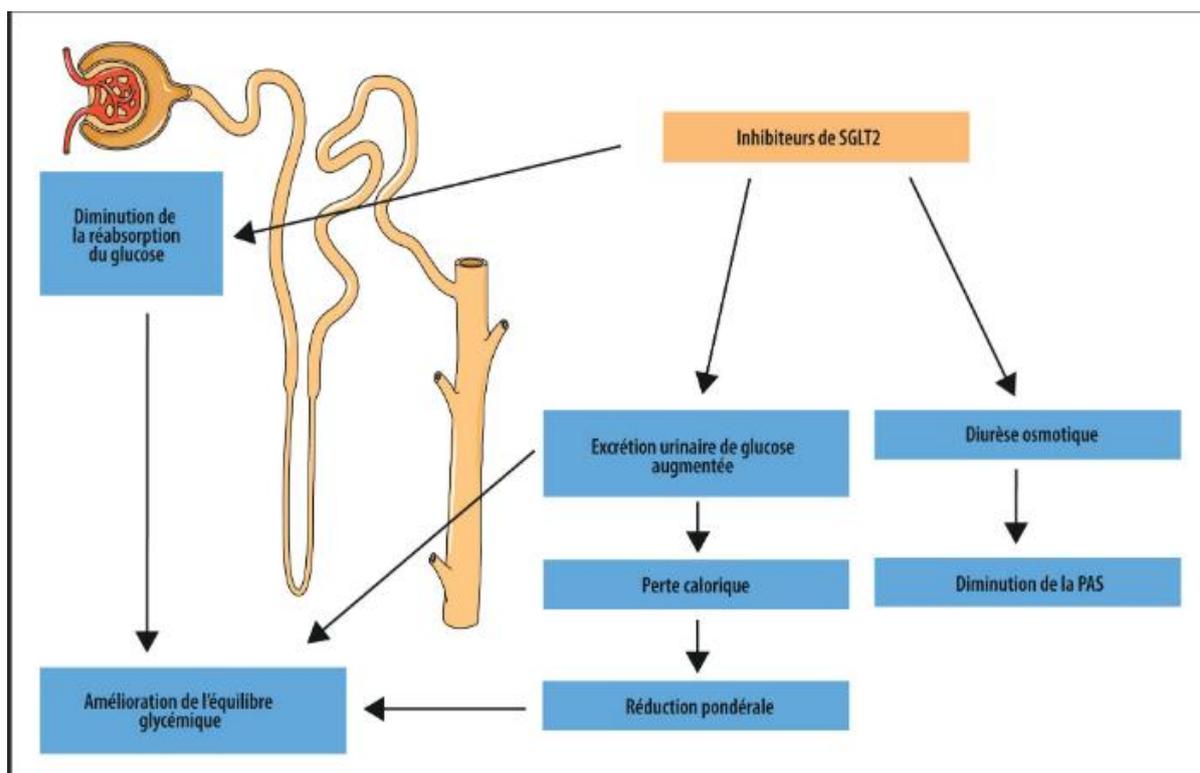
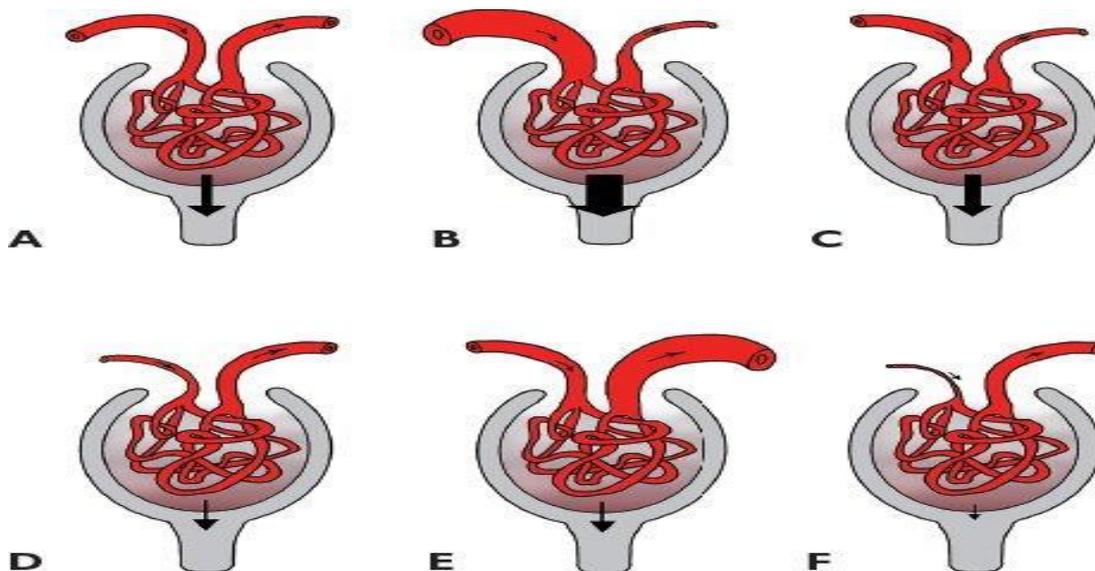


Schéma 3. Effets des inhibiteurs de la SGLT2



*Schéma 4. Glomérules illustrant l'effet du stade initial de la néphropathie*

A. DFG normal.

B. Hyperfiltration chez le patient diabétique : vasodilatation de l'artériole afférente et vasoconstriction de l'artériole efférente.

C. Patient diabétique + Gliflozine : la Gliflozine normalise le feedback tubulo-glomérulaire avec un effet vasoconstricteur sur l'artériole afférente.

D. AINS : diminution de la synthèse des prostaglandines provoquant une vasoconstriction de l'artériole afférente.

E. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone : diminution de la vasoconstriction de l'artériole efférente.

F. Risque d'hypofiltration chez le patient diabétique + Gliflozine + AINS [16].

## **2. Les Indications des Gliflozines :**

Le 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 ou en association avec autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Ils sont recommandé chez le patient avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée ou chez les patients, notamment diabétique, à très haut risque cardiovasculaire et ce, quel que soit le niveau d'albuminurie.

Les ISGLT2 ont aujourd'hui démontré leur intérêt en néphroprotection, que le patient soit diabétique ou non. Des sous-analyses d'études suggèrent, par exemple, une efficacité néphroprotectrice de ces traitements dans la glomérulonéphrite à IgA ou dans la hyalinose segmentaire et focale (notons tout de même que les ISGLT2 n'étaient pas prescrits si le patient recevait un traitement immunosuppresseur). Signalons que ces molécules n'ont pas été testées (ou les données sont, en tout cas, bien moindres) dans la néphropathie liée au diabète de type 1, dans la polykystose hépato-rénale, dans les vascularites à ANCA, dans le lupus, en transplantation rénale et en pédiatrie. [15 ;16 ]

### **3. Prescriptions en pratique :**

Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou l'insuline.

#### **Inhibiteurs SGLT2 spécifiques = Gliflozines**

- a. Dapagliflozine (FORXIGA)
- b. Empagliflozine (JARDIANCE)
- c. Autres : Canagliflozine  
Ertugliflozine  
Sotagliflozine

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

Molécule	<u>Dapagliflozine</u>	<u>Empagliflozine</u>
Nom commerciaux	FORXIGA® (10 mg)	JARDIANCE® (10 et 25 mg)
Association à la Metformine	XIGDUO® (5/1000 mg)	SYNJARDY® (5/1000 et 12,5/1000 mg)
Demi-vie	12,9h	12,4h
Métabolisme	Via UGT ( <u>uridine glucuronosyltransférase</u> ) dans le foie	
Elimination	Urinaire majoritairement	Fécale (41%) et urinaire (54%)

### 4. QUAND COMMENCER ? QUAND ARRÊTER ?

Dans les études de néphroprotection, des patients avec un DFG aussi bas que 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ont été inclus (et ils gardaient un bénéfice à être traités). Les dernières recommandations communes KDIGO/ADA (American Diabète Association) fixent la barrière à 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (limite inférieure autorisée dans une récente étude à visée cardiologique et dans l'étude EMPA-KIDNEY). [17]

Cependant, il est actuellement conseillé de ne pas arrêter un traitement débuté auparavant chez un patient qui passerait ensuite sous les 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le bénéfice important sur le plan cardiovasculaire prime sans doute ici sur la néphroprotection pour laquelle les données sont limitées à ces niveaux de DFG. Seule la prise en charge en dialyse ou en greffe entraînera un arrêt de la thérapeutique.

Ce médicament a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au Maroc à un DFG supérieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et sera prochainement autorisé chez les patients ayant un DFG inférieur à 60 ml /min /1,73 m<sup>2</sup>.

## **5. TRAITEMENT NÉPHROPROTECTEUR CONCOMITANT :**

La grande majorité des patients inclus dans les grands essais cliniques de néphroprotection étaient déjà traités par IEC ou ARA2. Il n'existe pas de recommandations claires sur la question de débiter les deux classes thérapeutiques en même temps ou de manière séquentielle (IEC ou ARA2 puis iSGLT2).

La prudence est peut-être d'envisager un traitement séquentiel si le patient, non suivi jusque-là, a déjà une MRC avancée. Si le patient ne reçoit pas d'IEC ou d'ARA2 pour une raison ou l'autre, l'indication d'un iSGLT2, seul, pour la néphroprotection peut être envisagée, mais les données quant à leur réelle efficacité restent parcellaires. Dans l'étude EMPA-KIDNEY, 15% des patients n'étaient pas traités par IEC ou ARA2 (et probablement qu'une partie non négligeable d'entre eux n'était également pas albuminurique).

L'analyse de ces deux sous-groupes (pas d'albuminurie pathologique et pas de prescription d'IEC ou d'ARA2), montrent des résultats de néphroprotection non significatifs [15]

## **6. DIMINUTION DU DFG EN DÉBUT DE TRAITEMENT**

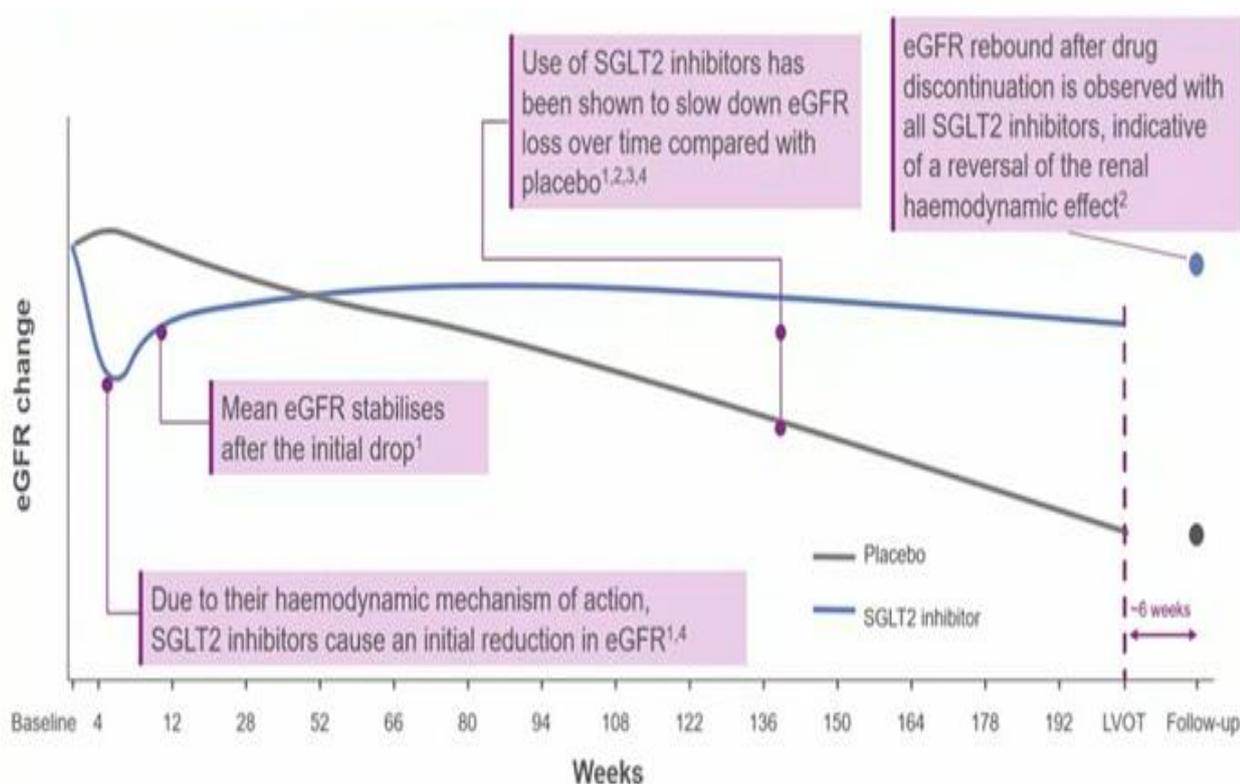
D'une manière analogue aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'introduction des SGLT2i s'accompagne d'un déclin initial modéré précoce (4 semaines) du DFG, suivi d'une stabilisation au cours du temps, alors que le déclin est progressivement croissants sous placebo. À l'arrêt des anti-SGLT2, on note un rebond du DFG en faveur d'un effet hémodynamique et réversible qui ne préjuge aucunement de l'efficacité thérapeutique. (Figure 2)

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

Si la diminution du DFG dépasse les 30% (ce qui arrive dans moins de 5% des cas), il est proposé de diminuer les doses de diurétiques prescrits concomitamment. Si le patient n'a pas de diurétiques, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement mais de réévaluer, au cas par cas, la balance risque bénéfice pour le patient.

Cette diminution du DFG pose la question d'un éventuel contrôle systématique de la fonction rénale chez les patients nouvellement traités par iSGLT2. Il semble prudent de contrôler la fonction rénale dans les 3 semaines qui suivent le début du traitement dans les cas suivants : DFG inférieur à 45ml / min/ 1,73 m<sup>2</sup>, patient fragile, patient sous diurétique, adjonction concomitante d'autres thérapeutiques ayant potentiellement un effet sur le DFG (IEC, ARA2, spironolactone, etc.), symptômes d'hypovolémie (orthostatisme) ou patient à risque d'hypovolémie. [18]



*Schéma 5. Évolution du DFG sous inhibiteurs SGLT2*

## **7. EFFETS COLLATÉRAUX POSITIFS :**

Les iSGLT2 ont un effet positif sur le contrôle du diabète (diminution de 0,6 à 1% de l'hémoglobine glyquée si le DFG est normal). Cet effet a très nettement tendance à diminuer avec la diminution du DFG, et devient insignifiant sous 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (sans qu'il n'y ait de perte d'efficacité en termes néphrologiques ou cardiologiques).

Une perte de poids rapide, mais soutenue, de 1 à 3 kilos est observée sous iSGLT2 (perte de graisse sous-cutanée et viscérale, perte hydrique au moins transitoire). Les iSGLT2 diminuent les concentrations d'acide urique.

Les iSGLT2 ont un effet modéré mais significatif dans les études sur le contrôle tensionnel (systolique : -3 à -6 mm Hg et diastolique : -1 à -2 mm Hg), d'autant plus élevé que la pression artérielle est élevée. Les effets sur le profil lipidique sont assez modestes et disparates. [15 ;18]

La prescription d'iSGLT2 est associée à une augmentation modeste, mais significative (1 à 2%) de l'hématocrite et à une moins grande initiation d'agents stimulants l'érythropoïèse.

Les iSGLT2 ont un effet plutôt neutre sur les ions sanguins (des augmentations discrètes de la magnésémie et de la phosphatémie sont décrites). Cependant, le risque d'hyperkaliémie lié aux traitements interférant avec le système rénine angiotensine (IEC, ARA2, éplérénone ou finérénone) pourrait être atténué par la prescription concomitante des iSGLT2. [15 ;16 ,17]

## **8. EFFETS COLLATÉRAUX NÉGATIFS :**

L'effet glycosurique de ces médicaments pouvait faire craindre une augmentation substantielle des infections urinaires. Cette crainte ne s'est pas confirmée. La prudence est cependant de mise chez les patients urologiques compliqués à haut risque d'infections urinaires (sonde à demeure, par exemple)

. Par contre, les infections, le plus souvent mycosiques, de la sphère génitale (balanite, vaginite) sont plus fréquentes sous iSGLT2 (environ 6% des patients avec une incidence plus élevée chez la femme). Le plus souvent, ces infections sont modérées et relativement faciles à traiter (par exemple, traitement local ou une dose unique de fluconazole 150 mg) . Les iSGLT2 ne doivent pas être interrompus. La prévention est essentielle en recommandant une hygiène intime parfaite.

Des cas de gangrènes de Fournier ont été décrites sous iSGLT2 mais c'est heureusement rarissime et la relation de cause à effet reste mal étayée.

Un effet péjoratif sur la survenue d'amputation des membres inférieurs et sur la survenue de fractures a été évoqué. Le risque de telles complications ne semble pas se retrouver dans la majorité des grands essais randomisés (les études de surveillance « dans la vie réelle » devraient confirmer ou pas cette observation).

Le risque d'hypoglycémie est faible avec les iSGLT2 (et ce d'autant plus que le DFG est bas). Les hypoglycémies ne surviendront que chez le patient diabétique traité par insuline, sulfamidés ou répaglinide (pas de risque avec la metformine ou les nouvelles autres classes). Chez le patient fragile ou qui a déjà tendance à présenter des hypoglycémies, on peut néanmoins être amené à diminuer préventivement la dose d'insuline , ou à adapter la prise du sulfamidé.

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; Volémie; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

---

L'effet secondaire le plus grave, bien que rare, est la survenue d'acidocétose euglycémique qu'il faut garder à l'esprit car le diagnostic n'est pas toujours facile (cet effet secondaire explique aussi le peu d'engouement pour cette classe thérapeutique dans la néphropathie du diabète de type 1) , Il faut y penser devant tout vomissement et douleur abdominale chez un patient sous iSGLT2 et dans une situation à risque d'insulinopénie. Cette acidocétose est plus fréquente chez les patients traités par insuline et semble favorisée par les situations de stress, de jeûne ou de pathologie aiguë (cette observation participant à la recommandation d'arrêter les iSGLT2 temporairement dans ces situations). [15 ;19]

**Mise en place de l'étude « Sodium  
et Albumine Urinaires; VolémiE;sous  
ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE ».**

## **1. Protocole de l'étude :**

Le protocole doit être rédigé au préalable avant de débiter l'essai. Il définit l'objectif cliniquement pertinent, précis et clairement formulé auquel il doit répondre qui correspond à l'objectif de l'essai, ainsi que les modalités pratiques de l'essai telles que la conception, la méthodologie utilisée, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation de l'essai clinique. (Annexe 1).

## **2. Comité d'éthique : Missions et procédure d'autorisation**

Un comité d'éthique est un << organe indépendant, pluridisciplinaire et pluraliste, chargé de préserver les droits, la sécurité, et le bien être des participants à un essai » (20).

Le comité d'éthique doit non seulement être indépendant du promoteur et de l'investigateur, mais être éloigné de toute influence extérieure. Il suit l'avancement de l'étude et l'investigateur doit l'informer de la survenue d'événements indésirables graves. Le développement constant de la recherche médicale et la sollicitation de plus en plus importante des opérateurs marocains à entreprendre ces études, a incité à créer des comités d'éthique auprès des différents centres hospitaliers universitaires marocains, dans la perspective de la formation d'un comité central représentatif des différents comités.[20]

### **A. Missions:**

Le comité d'éthique Hospitalo-universitaire de Fès (CEHUF) a pour missions :

A. Donner son avis (décision) sur tout projet de recherche émanant des chercheurs affiliés ou non à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès et impliquant de près ou de loin une étude sur l'être humain.

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

B. Accompagner et conseiller les responsables ou acteurs de soin dans les aspects éthiques de la pratique des soins : il s'agit d'examiner et d'émettre un avis sur les aspects éthiques liés au fonctionnement et aux pratiques des secteurs de soins lorsque les responsables et/ou les acteurs de ceux-ci en font la demande, estimant que les aspects éthiques de certain(s) de leur(s) acte(s) sont suffisamment importants pour justifier cet examen. N'importe quel membre de l'institution peut poser une question d'ordre éthique au comité qui émet son avis.

C. Donner son avis sur la qualité éthique du contenu des études et des stages à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès et au CHU Hassan II, en accord avec le but de la formation médicale, pharmaceutique et ce dans le cadre des structures institutionnelles.

D. Participer à la réflexion sur l'enseignement de l'éthique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès [20]

### **B. Procédure d'autorisation d'un projet d'étude:**

Un dossier fourni en quatre exemplaires, doit être déposé au secrétariat du comité d'éthique siégeant à la Faculté de Médecine de Fès. Il doit contenir les pièces suivantes :

- Protocole complet de l'étude
- CV de l'investigateur principal et de l'équipe participante
- Questionnaire de l'étude ou fiche de recueil des données (annexe 2)
- Formulaire de consentement et d'information du patient en arabe et en français
- Demande d'approbation du comité d'éthique
- Une présentation PPT de tout le projet

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

- Attestation sur l'honneur qu'il s'agit de la première soumission du projet et qu'il n'a pas été soumis en parallèle à un autre comité d'éthique
- Autorisation du CNDP pour les études interventionnelles .
- En cas d'essai clinique: certificat d'assurance.
- La preuve de paiement de la redevance. [20]

### **3. Protection des participants et consentement éclairé :**

Participer à un essai clinique donne aux patients la possibilité d'accéder à un médicament nouveau prometteur, dans les meilleures conditions de sécurité, plusieurs années avant sa commercialisation. Cet avantage est important dans le cas d'une maladie grave pour laquelle aucun traitement adéquat n'est disponible. L'essai clinique représente aux patients le seul moyen de disposer d'un produit potentiellement actif. Le promoteur a l'obligation de fournir gratuitement les médicaments concernés par l'essai. Le patient est, par ailleurs, suivi plus régulièrement, ce qui améliore la qualité des soins (21).

La protection des participants repose sur des principes bien définis :

Le premier étant celui de la dignité de la personne selon lequel la santé, le bien être, les soins, le respect de la vie privée et des données personnelles passent avant les objectifs de l'étude. D'où la règle du consentement qui doit être personnel, libre, éclairé et traduit à la langue que maîtrise le participant. Toute personne qui se prête à une recherche doit être informée de ses droits et de ses garanties prévues pour sa protection. Le participant dispose d'un délai de réflexion entre l'étape d'information et celle du recueil de son consentement écrit. Ce dernier peut être librement retiré à tout moment sans justification de la part du participant. (20)

Le second principe est celui de bienfaisance et celui de non-malfaisance, dont découle la règle de l'évaluation du rapport bénéfice-risque. La recherche ne doit pas comporter de risques ou de contraintes disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels. Les risques doivent être évalués et contrôlables de manière satisfaisante pour qu'une étude soit entreprise.

Enfin, le troisième principe est celui de la justice dont découle la règle d'équité qui interdit l'exploitation au profit de la recherche de populations vulnérables quand il est possible de faire autrement.

#### **4. Autorisation de la CNDP:**

La Commission Nationale de contrôle et de la protection des Données à caractère Personnel, communément appelée CNDP, à pour objectif principal de veiller au respect des libertés et droits fondamentaux des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel. Les missions de la Commission peuvent être résumées en 5 grands axes [20], à savoir:

##### **A. Information et sensibilisation:**

- ◆ Informer les personnes physiques sur les droits que leur confère le nouveau cadre juridique réglementant l'utilisation de leurs données personnelles au Maroc.
- ◆ Conseiller et accompagner les individus en vue de se prémunir contre tout abus d'utilisation de leurs données personnelles.
- ◆ Sensibiliser les organismes publics et privés sur leurs obligations et les meilleures pratiques en matière de traitement des données personnelles.
- ◆ Expliquer aux opérateurs économiques les règles et les mécanismes régissant le transfert des données personnelles à l'étranger.

**B. Conseil et proposition :**

- ◆ Elle donne son avis sur les projets et propositions de lois et de règlements relatifs au traitement des données à caractère personnel.
- ◆ Elle aide le gouvernement à préparer la position marocaine lors des négociations internationales en la matière
- ◆ Elle présente au gouvernement toute suggestion ou proposition de législation ayant trait à la protection d'informations nominatives.

**C. Protection:**

En vue d'assurer ce rôle, la CNDP veille à :

- ◆ L'instruction des plaintes des individus.
- ◆ Le traitement des déclarations et des demandes d'autorisation des Le traitement des déclarations responsables de traitement.
- ◆ La tenue du registre public.

**D. Contrôle et investigation :**

La CNDP est doté de pouvoirs d'investigation et d'enquête lui permettant de contrôler et de vérifier que les traitements des données personnelles sont effectués conformément aux dispositions de la loi 09-08 et de ses textes d'application. A cet effet, ses agents peuvent accéder directement à tous les éléments intervenant dans les processus de traitement (les données, les équipements, les locaux, les supports d'information...). Ces contrôles peuvent donner lieu à des sanctions administratives, pécuniaires ou pénales.[20]

## MATERIELS ET METHODES

## **I. Type de l'étude :**

C'est une étude prospective, interventionnelle et randomisé portant sur tous les patients diabétiques type 2 avec atteinte rénale suivi au service de néphrologie au CHU Hassan II de Fès et au sein du centre des maladies chronique.

Nous allons inclure dans notre étude 80 patients répartis sur deux groupes, le premier groupe incluant 40 patients vont recevoir les ISGLT2 contre 40 patients sous néphroprotection seul.

Tous les patients doivent répondre à nos critères d'inclusion et abordé sur une base d'une participation volontaire par suite d'information sur le but et les objectifs de l'étude.

## **II. Population d'étude :**

Tous les patients doivent répondre à nos critères d'inclusion et abordé sur une base d'une participation volontaire par suite d'information sur le but et les objectifs de l'étude.

Les patients doivent avoir un âge inférieur à 75 ans , diabétique type 2 avec un DFG sup a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et albuminurie/créatininurie (UACR) entre 300 et 5000 mg/g sous IEC ou un ARA2 depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion (inclusion possible aussi si contre-indication aux bloqueurs du SRAA),et exclure les patients qui ont des Mycoses vaginales ou infection urinaire à répétition, un bilan hépatique perturbé ( GOT ou GPT > 10 fois la limite supérieure de la normale) , la prise d'un antidiabétique orale de la famille de pioglitazone ; et antécédents d'amputation ou d'artériopathie sévère.

### III. RESULTATS ET DISCUSSION :

Notre essai clinique est en cours de réalisation. Des études contrôlées randomisées ont montré une réduction significative du risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 ou insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée. Ces études retrouvaient une diminution de la dégradation de la fonction rénale, inspirant des études contrôlées randomisées chez des patients MRC : CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY.[23,24,26] Les ISGLT2 sont associés à une diminution de l'évolution de la MRC vers la suppléance, de la pente de DFG et de l'albuminurie. Chez les patients MRC protéiniques avec ou sans diabète, les études DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY ont démontré l'effet néphroprotecteur.[24,26]

**Etude CREDENCE** .[22] ( canagliflozin and Rénal événements in diabète with established nephropathy clinical évaluation) est un essai clinique randomisé, double bras incluant 4401 patients divisé en deux groupe( 1er groupe : sous canagliflozines , 2eme groupe :sous placebo) ayant comme critère d'inclusion un diabète de type 2 depuis plus de 30 ans , une hémoglobine glyquée entre 6,5 % et 12% et un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et une albuminurie (rapport albumine/créatinine > 300 < 5000 mg/g) sous IEC et ARA II et ayant exclu les patients diabétique type 1 ou acidocétose diabétique , autre maladie rénale , dialyse ou transplantation et événements cardio-vasculaire ≤ 12 semaines , etc.....) , avec un suivi médian de 2,6 ans.[22]

Le but de CREDENCE était de déterminer les effets de la canagliflozine à la dose de 100 mg/j sur la fonction rénale, avec un objectif primaire pluriel, incluant l'IRT (dialyse ; transplantation ; DFG <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), le doublement de la créatinine plasmatique et les décès d'origine rénale ou cardiovasculaire .[23]

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
 «Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
 l'Atteinte Rénale Diabétique»

Concernant les résultats, l'étude a mis en évidence dans le groupe canagliflozine une diminution très significative de 30 % du risque de perte de la fonction rénale telle que définie par l'objectif composite principal ([HR] : 0.70 ; [CI] : 0.59–0.82, p=0.00001) (Tableau 3). Cette réduction de risque était retrouvée quel que soit le degré d'altération de la fonction glomérulaire à l'inclusion (p=0.11) ou un degré d'albuminurie < ou > à 1000 mg/g (p=0.49). [23]

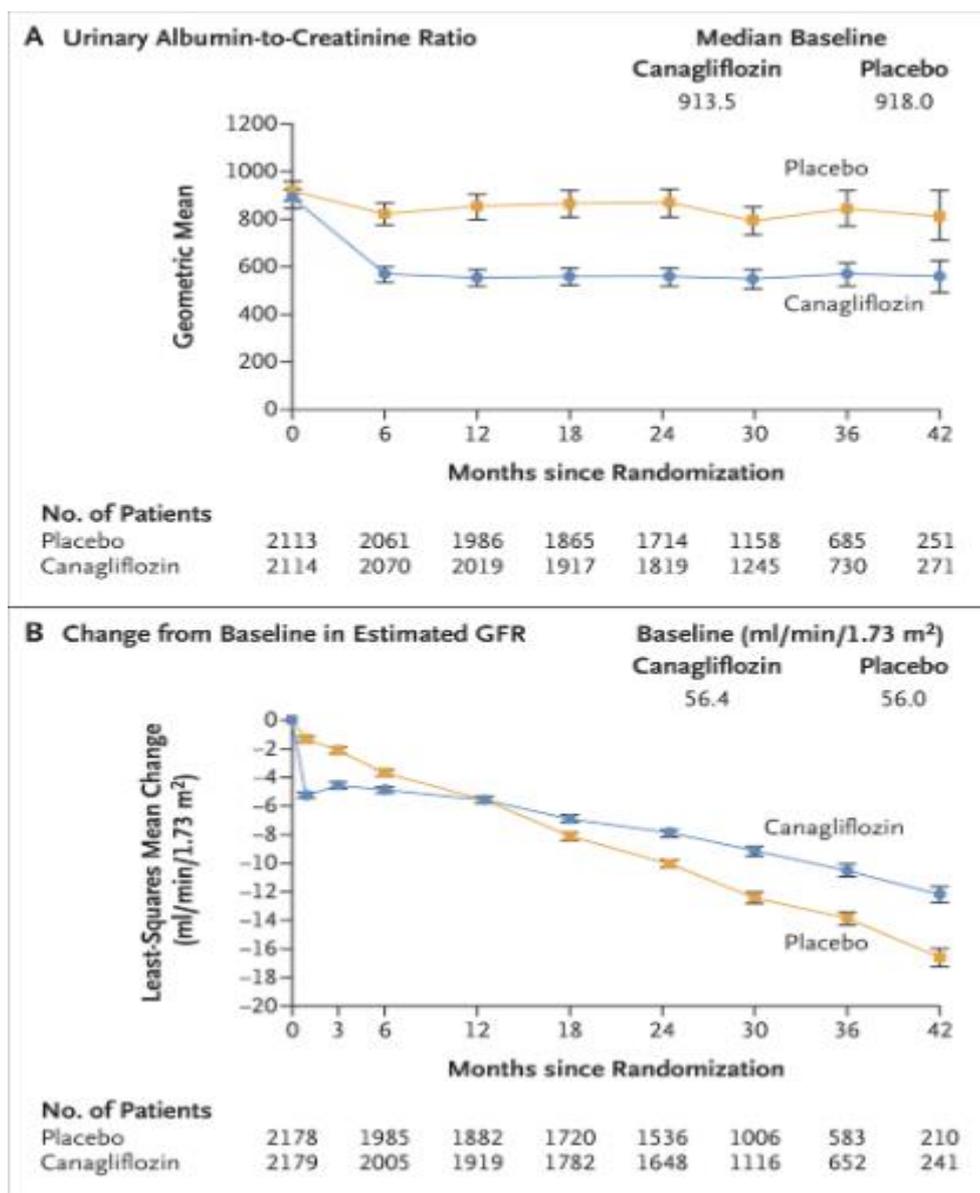
Les risque d'IRT ou de doublement de la créatinine étaient également réduits respectivement de 32 et 40 % ([HR] : 0.68 ; [CI] : 0.54 – 0.86, p=0.002 et [HR] : 0.60 ; [CI] : 0.48 – 0.76, p<0.001). Une moindre probabilité de décès cardio-vasculaire ([HR] : 0.78 ; [CI] : 0.61–1.00, p=0.0502) et un moindre risque pour les principaux objectifs secondaires (de 17 à 39 %), en particulier pour le critère composite rénal ([HR] : 0.66 ; [CI] : 0.53 – 0.81, p<0.001) étaient également observés sous Canagliflozine par rapport au placebo (Tableau 3). Enfin, le déclin du DFG était ralenti sous Canagliflozine par rapport au contrôle ( $\Delta$  : 2.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/an). Il en était de même pour l'albuminurie (- 31% ; [CI] : 26–35).figure 2. [23]

**Tableau 3 : principaux résultats rénaux et cardiovasculaire de l'étude CREDENCE**

	Hazard Ratio (HR)	Réduction de risque relatif (%)	P
<b>Objectif primaire</b>			
composite	0.70	30	0.00001
- doublement créatinine	0.60	40	< 0.001
- IRT	0.68	32	0.002
- décès CV	0.78	22	0.0502
- décès rénal	-	-	non testé*
<b>Objectifs secondaires</b>			
décès CV, hospitalisation pour DC	0.69	31	< 0.001
décès CV, infarctus, AVC	0.80	20	0.01
hospitalisation pour DC	0.61	39	< 0.001
IRT, doublement créatinine, décès rénal	0.66	34	< 0.001
mortalité toutes causes	0.83	17	non testé**
décès CV, infarctus, AVC, hospitalisation pour DC ou angor instable	0.74	26	non testé**
IRT, décès rénal ou CV	0.73	27	non testé***
dialyse, transplantation ou décès CV	0.72	28	non testé***

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»



**Figure 2. Effets sur l'albuminurie et le DFG estimé**

L'étude DAPA-CKD ( Dapagliflozin and prévention of adverse outcomes in chronic kidney disease ) est un essai clinique randomisé double bras incluant 4304 patients divisés en deux groupes ( 1er groupe : sous Dapagliflozine 10 mg /j , 2eme groupe :sous placebo) ayant comme critère d'inclusion un DFG entre 25-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et un ratio albuminurie /créatinurie entre 20 -500 mg/g , diabétique ou non sous dose stable d'IEC ou ARAII et exclue les patients diabétique type 1,la

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

polykystose rénale , une néphrite lupique , vascularite en ANCA , immunothérapie , immunosuppresseurs,etc.....) avec un suivi médian de 2,4ans.[24]

Le principal critère de jugement composite, à savoir une baisse soutenue du DFG estimé d'au moins 50 %, une insuffisance rénale terminale ou un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.Cela s'est produit chez 197 participants (9,2 %) du groupe dapagliflozine et 312 participants (14,5 %) dans le groupe placebo (rapport de risque, 0,61 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,51 à 0,72 ; P <0,001) (Figure 3) (Tableau 4) .

Chez les participants atteints de diabète de type 2, le rapport de risque pour la comparaison de la dapagliflozine et du placebo pour le critère de jugement principal était de 0,64 (IC à 95 %, 0,52 à 0,79), contre 0,50 (IC à 95 %, 0,35 à 0,72) chez les participants sans diabète de type 2. (Tableau 4) [25] .

**Tableau 4 : principaux résultats rénaux et cardiovasculaire de l'étude DAPA-CKD**

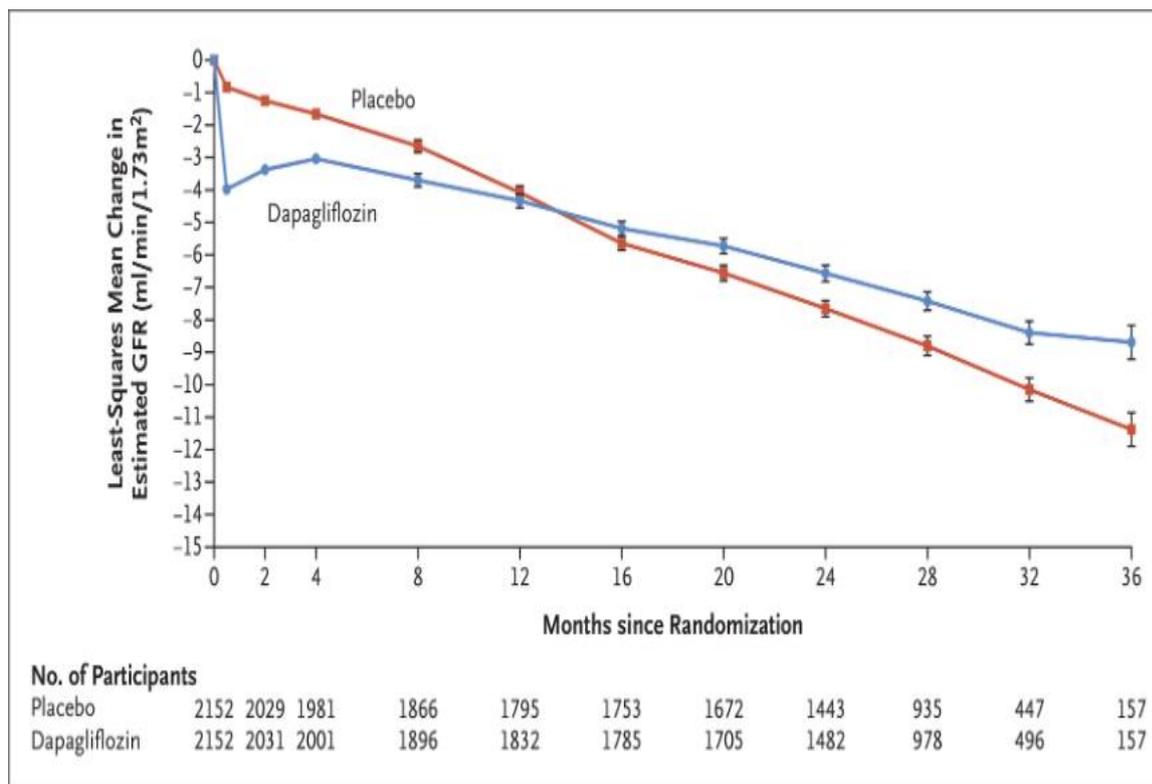
Résultats	Dapagliflozine (n = 2 152)	Placébo (n = 2 152)	RRI (IC 95 %)	P	NNT (IC 95 %)
Critère de jugement principal	197 (9,2 %)	312 (14,5 %)	0,61 (0,51-0,72)	< 0,001	19 (14-29)
Déclin DFGe ≥ 50 %, IRCT ou mortalité cause rénale	142 (6,6 %)	243 (11,3 %)	0,56 (0,45-0,68)	< 0,001	-
Mortalité CV ou hospitalisation pour IC.	100 (4,6 %)	138 (6,4 %)	0,71 (0,55-0,92)	0,009	-
Mortalité totale	101 (4,7 %)	146 (6,8 %)	0,69 (0,53-0,88)	0,004	-

CV : cardiovasculaire. DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé. IC : insuffisance cardiaque. IRCT : insuffisance rénale chronique terminale. Note : Arrêt prématurée de l'essai clinique après l'analyse intérimaire.

Auteurs : Drs Luc Lanthier, MD, MSc, Michel Cauchon, MD, Mélanie Masse, MD, MSc.  
Design : Marie-Noël Lanthier - 2020-10-17

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»



**Figure 3. Variation du DFG estimé par rapport à la valeur initiale**

**Etude EMPA–Kidney :** est un essai clinique randomisé double bras, 6609 patients ont été randomisés ( 1<sup>er</sup> groupe sous Empagliflozine et 2eme groupe sous placebo) incluant les patients ayant un DFG entre 20 et 45 ml /min/1,73m<sup>2</sup> sans albuminurie ou un DFG supérieur a 45 et inférieur à 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> avec un rapport albuminurie /créatinurie supérieur à 200mg/g , diabétique ou non avec un suivi médian de 2ans. [26]

Le critère de jugement principal était un critère composite de progression de l'insuffisance rénale (définie comme une insuffisance rénale terminale, une diminution soutenue du DFG à <10 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup>, une diminution soutenue du DFG ≥ 40 % par rapport à la valeur initiale, ou un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. [26]

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

Une progression de la maladie rénale ou un décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 432 des 3 304 patients (13,1 %) du groupe empagliflozine et chez 558 des 3 305 patients (16,9 %) du groupe placebo (risque ratio, 0,72 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,64 à 0,82 ;  $P < 0,001$ ). Les résultats étaient cohérents chez les patients diabétiques ou non et dans les sous-groupes définis en fonction des plages de DFG. Le taux d'hospitalisation, quelle qu'en soit la cause, était plus faible dans le groupe Empagliflozine que dans le groupe placebo (rapport de risque, 0,86 ; IC à 95 %, 0,78 à 0,95 ;  $P = 0,003$ ). (Figure 4) [26].

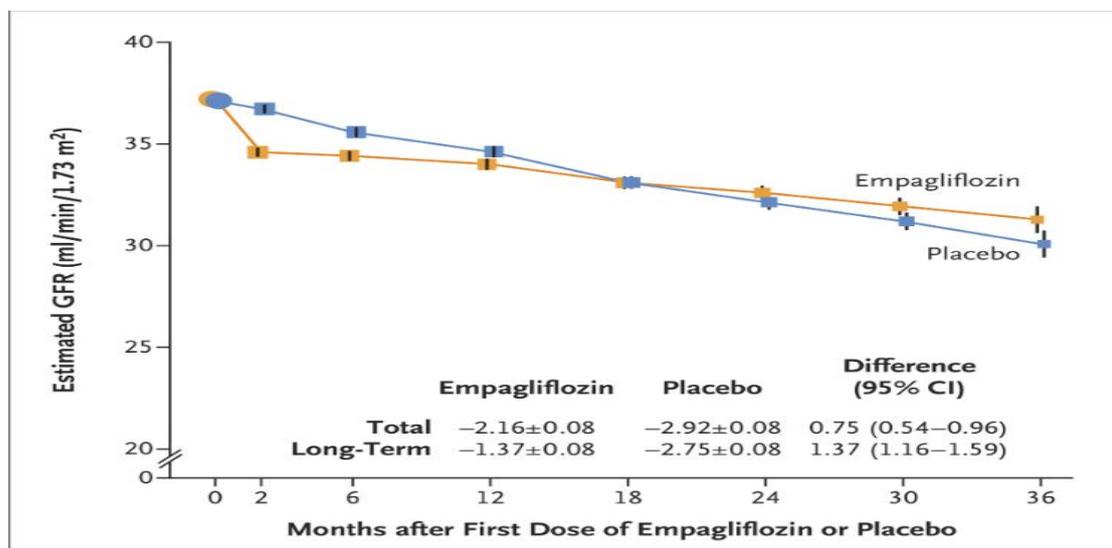


Figure 4. Variation du DFG estimé par rapport à la valeur de référence

L'effet de l'inhibition du SGLT2 sur la progression de la maladie rénale ou le décès d'origine cardiovasculaire observé dans l'EMPA kidney est quantitativement similaire à celui observé dans les deux autres grands essais contrôlés par placebo (CRENDENCE) et DAPA-CKD impliquant des patients atteints d'IRC (Schéma 6). [22;24;26]

L'essai EMPA-KIDNEY ajoute considérablement aux preuves existantes en montrant des bénéfices constants chez 3 569 patients (54,0 %) non diabétiques et,

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

### «Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale Diabétique»

séparément, chez 2 282 patients (34,5 %) avec un DFG inférieur à 30 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup>, il y a eu un nombre limité d'événements majeurs chez ces patients, car l'IRC progressait plus lentement chez ces patients que chez ceux qui ont un rapport albumine/créatinine urinaire de 300 ou plus. L'étude a également montré que l'Empagliflozine ralentissait le taux de déclin à long terme du DFG chez les patients présentant un rapport albumine/créatinine urinaire inférieur à 300 au départ et également les patients présentant un rapport albumine/créatinine urinaire <30). [26]

L'ensemble, ces 3 études couvrent le spectre de l'IRC jusqu'à un DFG de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et de larges gammes d'albuminurie.

Cela souligne que les avantages des flozines couvrent une large gamme de DFG, quel que soit le statut diabétique ou non. [27]

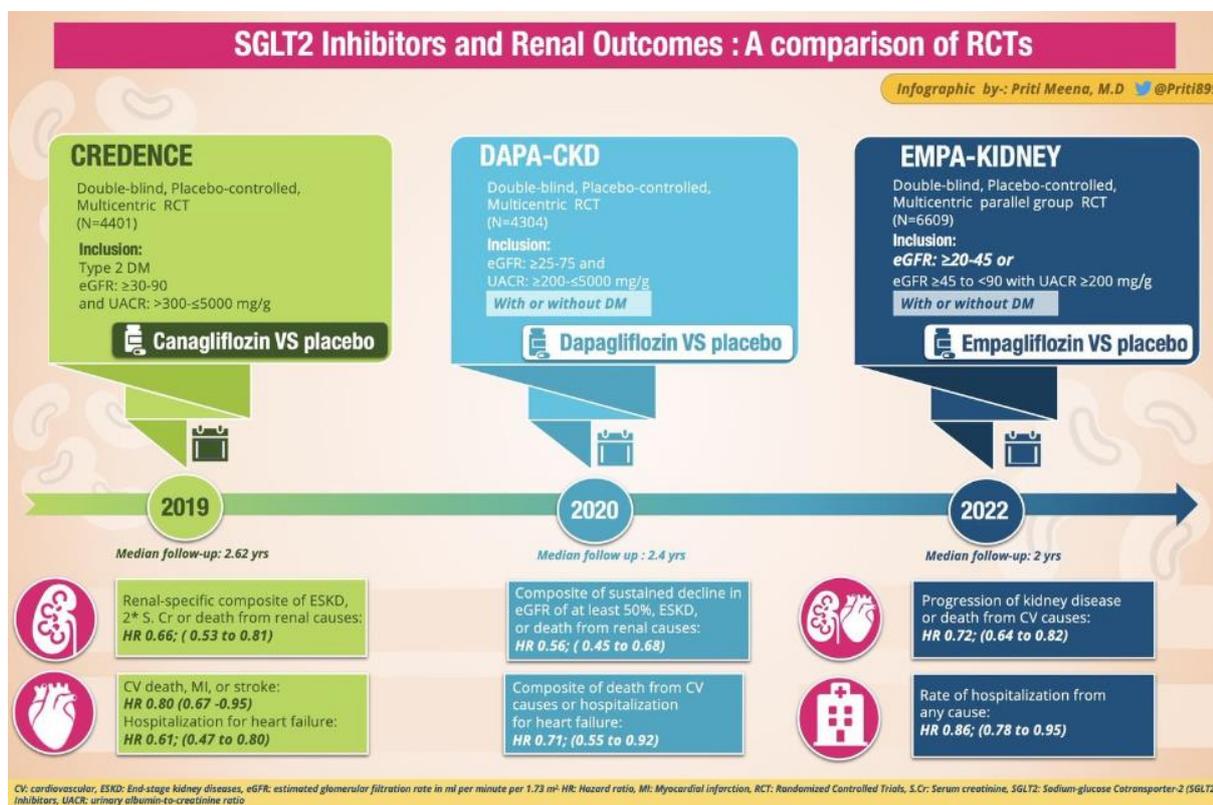


Schéma 6 :ISGLT2 ET RESULTATS RENAUUX : COMPARAISON DES ETUDES

#### **IV. CONCLUSION :**

Outre leur impact sur l'homéostasie glucidique et les événements cardiovasculaires, les ISGLT2 ralentissent le déclin de la fonction rénale et la progression vers le besoin de dialyse ou d'une greffe de rein. Ces effets néphroprotecteurs viennent s'ajouter à ceux des IEC/ ARA2 et sont observés non seulement chez les individus souffrant d'un diabète de type 2 mais également, comme l'a montré l'étude DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY [24 ,26] , chez les personnes avec une maladie rénale sans diabète associé. Cette nouvelle classe thérapeutique va à coup sûr révolutionner la prise en charge et le devenir des personnes avec une maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète. [27]

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

**ANNEXE 1 : FICHE DE PRE-SELECTION**

**Nom de l'étude :** Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2  
et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE

**Médecins traitants**

❖ Résident Néphrologue :

- Nom et prénom : Dr Sara Ait Ghazi
- Tél : 06 62 12 30 53
- Email : [sara.aitghazi@usmba.ac.ma/](mailto:sara.aitghazi@usmba.ac.ma/)

**Identité du patient**

- Nom :
- Prénom :
- IP :
- Age :
- Sexe : Homme  Femme
- Situation familiale : célibataire  marié(e)   
Divorcé(e)  veuf (ve)
- Niveau scolaire :
- Profession :

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale Diabétique»

---

➤ **Critères d'inclusion**

1. Adulte âgé de moins de 75 ans .
2. Diabète type 2.
3. DFG sup a 60 ml /min/1.73m<sup>2</sup>.
4. Albuminurie/créatinurie entre 300 et 5000 mg/g confirmé sur deux prélèvements sur trois.
5. Avoir un IEC ou un ARA II depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion (inclusion possible aussi si contre-indication aux bloqueurs du SRAA).
6. Capacité à communiquer, à participer et à se conformer aux exigences de l'étude dans son ensemble.
7. Consentement éclairé signé et daté obtenu avant de subir toute procédure liée à l'essai.

➤ **Critères d'exclusion**

1. Les patients n'ayant pas signé le consentement éclairé ou mineurs.
2. Age supérieur à 75 ans.
3. Les patients avec une insuffisance rénale (DFG inférieur a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).
4. Patients avec une dose de diurétique inconstante (modification de type ou posologie au cours des 4 dernières semaines ou plus de 3 modifications durant l'année précédente.
5. Patientes enceintes, allaitantes, espérant concevoir.
6. Une chirurgie ou une maladie grave (risque de cétose).
7. PKR, néphropathie lupique, vascularite a ANCA ou autres néphropathies non diabétique avérés.

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

8. Traitement par immunothérapie dans les 6 derniers mois.
9. Mycoses vaginales ou infection urinaire à répétition.
10. Troubles cardiovasculaires importants (p. Ex. Infarctus du myocarde ou angor instable) ou intervention cardiovasculaire dans les trois mois précédant la signature du consentement éclairé.
11. Épisode récent ou récurrent d'un accident vasculaire cérébral, d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'un trouble neurologique, y compris les crises d'épilepsie (dans les 3 mois précédant la signature du consentement éclairé).
12. Preuve de décompensation hépatique : présence ou antécédents d'ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique ou autres signes ou symptômes d'une maladie hépatique avancée, ou cirrhotique.
13. GOT ou GPT > 10 fois la limite supérieure de la normale.
14. La prise d'un ADO de la famille de pioglitazone.
15. Polyglobulie.
16. Utilisation d'autres médicaments / traitements expérimentaux au cours des 3 derniers mois précédant l'étude.
17. Hypersensibilité connue à l'un des matériaux d'essai ou aux composés apparentés.
18. Antécédents de maladie psychiatrique modérée, grave ou incontrôlée, en particulier de dépression grave et de tentative de suicide antérieure.
19. Impossibilité de se conformer aux visites d'étude de recherche.

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

20. Toute autre condition qui, de l'avis de l'enquêteur, peut constituer une contre-indication de participer à l'étude ou mettre en péril comportement de l'étude conformément au protocole.
21. Antécédents d'amputation ou d'artériopathie sévère.



**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
 «Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
 l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

- OMI :                                    oui :                                    non :
- Impédencemétrie :

Type d'examen	Résultats
Débit de filtration glomérulaire (DFG)	[.....] mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Créatininémie	[.....] mg/dl
Ionogramme	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal Si                                    anormal, précisez [.....]
HBA1c	[.....] %
Rapport albuminurie/creatininurie	[.....]mg /g
Natriurèse des 24h	[.....] mmol /l

- VCI :

**Bilan biologique** : Bilan avant mise sous traitement (datant moins de 1 mois) :

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

➤ Traitement en cours :

Classe thérapeutique	Nom des médicaments	Date de début
Inhibiteurs du système rénine - angiotensine - aldostérone	<input type="checkbox"/> IEC  <input type="checkbox"/> ARAII	[----/----/----]
Diurétique :	<input type="checkbox"/> Diurétique de l'anse <input type="checkbox"/> Diurétique thiazidique <input type="checkbox"/> Antagoniste des récepteurs Minéralcorticoïdes <input type="checkbox"/> Autres : , précisez :	[----/----/----]
Autres antihypertenseurs :	[-----]	[----/----/----]
Antidiabétique orale :	[-----]	[----/----/----]
Insuline	[-----] Et dose : [-----]	[----/----/----]
Hypolipémiant	[-----]	[----/----/----]
Antiagrégant plaquettaire	[-----]	[----/----/----]
AUTRES :	[-----]	[----/----/----]

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

➤ **Traitement prescrit :**

- ❖ Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou l'insuline.
- ✓ Posologie :
  - Dapagliflozine 10 mg
  - Empagliflozine 10 mg ou 25 mg
- ✓ Prise :
  - Dapagliflozine 10 mg : prise quotidienne
  - Empagliflozine 10 mg : prise quotidienne
  - Empagliflozine 25mg : ½ cp /jour
- ✓ Nom commercial :
  - Dapagliflozine : Forxiga 10mg
  - Empagliflozine : Jardiance 10mg , 25mg
- ✓ Date du début du traitement :
- ✓ Durée du traitement : 6 mois

➤ **PRESCRIPTIONS EN PRATIQUE**

1. DAPAGLIFLOZINE (FORXIGA®) 10 mg : 1 cp le matin.

Ou

2 . EMPAGLIFLOZINE :JARDIANCE 10 mg : 1cp /jour ou 25mg : ½ cp /jour.

➔ Arrêter 3 jours avant une chirurgie.

➔ Surveillance avec des bandelettes urinaires a la recherche d'acétone (acidocétose eu glycémique) .

➔ En cas de vomissements ou de douleurs abdominales arrêter et rechercher la présence d'acétone dans les urines et prévenir le médecin.

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; Volémie; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale Diabétique»

---

➤ **SUIVI :**

Une évaluation clinique et biologique sera réalisée avant l'administration du traitement pour tous les malades, à 1 mois à 3 mois puis à 6 mois avec une durée totale de traitement de 6 mois.

La surveillance sera :

➤ **Clinique :** le poids corporelle, la taille, IMC ; la pression artérielle la présence ou pas d'œdèmes de membre inférieur , la diurèse ; l'indépendance et vérifier l'observance au traitement (questionnaire A), dépister les effets secondaires et leurs gravité (questionnaire B).

➤ **Biologique :** taux d'hémoglobine glyquée, urée , créatinine( un redond de la créatinémie précoce est habituel ( inf a 20 %) si élévation de plus de 20% : arrêt du traitement ), natriuresis de 24h , glycosurie de 24h , micro albuminurie de 24 h

➤ **Evaluation de l'effet du traitement par les gliflozines :**

• Date de la première administration : [----/----/----]

• **Observance thérapeutique :** oui  non

➤ **Evaluation clinique :**

❖ Date de l'examen clinique : [----/----/----]

❖ **Poids :**

❖ **Taille :**

❖ **IMC :**

❖ **TA :**

❖ **Volémie :**

✓ **OMI :**

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

✓ Impédencemétrie :

✓ VCI :

❖ **Bandelettes urinaires** : P :    H :    L :    Gly :    Ac :

❖ **Y a-t-il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ?**

Oui     non

❖ Si oui, précisez :

- Polydipsie :
- Polyurie :
- Asthénie :
- Anorexie :
- Crampe durant la nuit :
- Douleurs abdominales :
- Nausées :
- Vomissements :
- Prurit vaginal / vulvaire :
- Leucorrhées :
- Brulures mictionnelles :

➤ **Evaluation biologique :**

▪ Créatininémie : \_\_\_\_\_ mg/dl

▪ Débitde filtration glomérulaire : \_\_\_\_\_ml /min /1.73m<sup>2</sup>

➔ **Le DFG a-t-il diminué de plus de 50 % par rapport à la visite précédente ?**

Oui     Non

➔ **Le DFG est-il inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ?**  Oui     Non

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

- Rapport albuminurie/créatininurie : \_\_\_\_\_ mg/g .
- Natriurèse des 24h : \_\_\_\_\_ mmol/l .
- HBA1c : \_\_\_\_\_ %
- **Le patient a-t-il subi une ou des hospitalisation(s) depuis la dernière visite ?**  Oui  Non

➔ *Si Oui, nombre d'hospitalisations :* \_\_\_\_\_

➔ *Durée d'hospitalisation :* \_\_\_\_\_

➔ *Motif :*

- Arrêt du traitement :  oui  non

❖ Si oui, précisez la raison de l'arrêt du traitement :

Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement

Grossesse

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

Décès

- Si Décès :

✚ date du décès : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

✚ Raison du décès :

Décès lié à un effet indésirable.

Décès lié à la progression de la maladie.

Autre raison : \_\_\_\_\_

Souhait du médecin d'interrompre le traitement.

Souhait du patient d'interrompre le traitement.

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

Mauvaise observance (difficulté à avaler les comprimés)

Ne remplit plus les critères d'éligibilité, préciser :

\_\_\_\_\_

Autre, préciser \_\_\_\_\_ :

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

**Annexe 2 : Formulaire d'information du patient :**

**Titre de l'étude :** Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE

**Centre de l'étude :** Centre hospitalier universitaire Hassan II -Fès

**Investigateurs :** Pr SQALLI HOUSSAINI TARIK , Pr EL BERDAI GHITA

**Introduction :**

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. C'est une nouvelle arme dans la prise en charge des patients diabétiques, des patients insuffisants cardiaques et des patients ayant une maladie rénale chronique (MRC).

**L'objectif de l'étude :**

Le but de notre travail est de partager les étapes de la mise en place de notre étude intitulée Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE que nous menons dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès et qui a pour but de montrer leur effet néphroprotecteur chez les patients MRC diabétiques de types 2 et albuminuriques dans un premier lieu et leur effet sur la volémie dans un deuxième lieu.

**Financement du projet :**

Le cout des analyses biologiques, des bilans radiologiques nécessaires ainsi que le traitement ( gliflozines ) sera pris en charge par l'étude .

**Participation de l'étude :**

L'étude va inclure 80 patients répartis sur deux groupes, le premier groupe incluant 40 patients vont être surveillés d'une manière rapprochée dont 20 patients vont recevoir les inhibiteurs de la SGLT2. Le deuxième groupe ( n=40) va être

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

surveillé d'une manière standard dont 20 patients vont recevoir les inhibiteurs de SGLT2 , la randomisation pour choisir les différents groupe a été réalisé par la méthode Aléa sur Excel .

Après approbation par consentement écrit, le patient bénéficiera d'une évaluation clinique par un néphrologue, suivie par des examens biologiques.

Tous les patients doivent répondre à nos critères d'inclusion et abordé sur une base d'une participation volontaire par suite d'information sur le but et les objectifs de l'étude.

Un suivi strict et régulier aura lieu pendant la durée du traitement basé sur une surveillance des effets indésirables, ainsi que la surveillance clinique et biologique mensuelle.

**Quels sont les bénéfices de votre participation :**

Votre participation à ce projet va permettre une diminution de la dégradation de la fonction rénale ,une diminution de l'évolution de la MRC vers la suppléance, de la pente de DFG et de l'albuminurie , un contrôle de hypertension artérielle , une réduction significative du risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 ou insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée, une perte de poids et un meilleur contrôle glycémique .

**Quels sont les risques potentiels à votre participation :**

Des effets indésirables pourraient survenir au cours du traitement proposé, ils sont définis comme tout évènement médical indésirable chez un patient ayant reçu un produit pharmaceutique et n'ayant pas nécessairement un lien de causalité avec ce traitement.

Un médecin qualifié évaluera la cause des évènements indésirables.

**MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE**  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

En cas de survenue d'effets indésirables graves, le traitement sera interrompu après avis des responsables de l'étude, et le patient serai suivi jusqu'à la résolution de son état de santé.

**Qu'en est-il de la confidentialité ?**

Toutes les données personnelles seront gardées confidentielles, l'anonymat des patients sera préservé lors des publications des résultats de l'étude.

Les dossiers médicaux des patients ne seront accessibles qu'aux personnes directement impliquées dans ce projet .



MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

**Annexe 4: Demande d'approbation d'un projet de recherche**

- **Les responsables du projet de recherche** : Pr SQALLI HOUSSAINI Tarik / Pr BERDAI .
- **Unité de recherche** : Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah .
- **Courriel**: m tarik.sqalli@usmba.ac.ma .
- **Nom et prénom du demandeur** : SARA AIT GHAZI /Yassmina Rihani /Khaoula El Aissaoui.
- **Statut** : Résidente au service de néphrologie du CHU HASSAN II.

**Courriel**: [sara.aitghazi@usmba.ac.ma](mailto:sara.aitghazi@usmba.ac.ma).

**Discipline dont relève la recherche** : Néphrologie

**Objet** : Demande d'approbation du traitement par inhibiteurs de la SGLT2 chez les patients diabétiques type 2 ayant une atteinte rénale débutante (DFG sup a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> et albuminurie/créatininurie (UACR) entre 300 et 5000 mg/g).

Aux honorables membres du comité d'éthique régional,

je me permets de vous écrire dans le but de recevoir votre accord pour initier notre étude ayant pour but de partager les étapes de la mise en place de notre étude intitulée Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE que nous menons dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès et qui a pour but de montrer leur effet néphroprotecteur chez les patients MRC diabétiques de types 2 ou albuminuriques dans un premier lieu et leur effet sur la volémie dans un deuxième lieu.

L'étude concernera 80 patients répondant aux critères d'inclusion.

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE  
«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

Pendant la durée du traitement, un suivi médical strict et régulier sera instauré dans le but de guetter la survenue d'effets indésirables ou aggravation d'une maladie préexistante. Je certifie que les études menées dans le cadre de ce projet seront réalisées en conformité avec le code de déontologie de notre profession, et dans le strict respect de l'intégrité physique et morale des participants. Je m'engage également à demander l'autorisation préalable du Comité d'éthique avant de mettre en œuvre tout changement substantiel qui devrait être porté à ce projet.

Signature du demandeur:

## **V. BIBLIOGRAPHIE :**

- [1] Grimaldi A. Traité de diabétologie, 2e édition. Ed. MédecineSciences, Flammarion, janvier 2009
- [2] Tazi MA, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Sraïri JE, et al. Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: Results of a National Survey, 2000. J Hypertens 2003 ;21:897-903
- [3] Benghanem Gharbi M, Elseviers M, Zamd M, Belghiti Alaoui A, Benahadi N, Trabelssi el H, et al. Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: How to avoid “over”- and “under”-diagnosis of CKD. Kidney Int 2016 ;89:1363-71.
- [4] Held PJ et al. The United States renal data system's 1990 annual data report: an introduction. American Journal of Kidney Disease, 1990 16(Suppl. 2) :1-106.
- [5] M. Frindy, R. Razine : L'insuffisance rénale chronique terminale: mortalité et facteurs de risques dans la région de Rabat, Maroc ; Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique : 2014 ,(64) 229 .
- [6] Les inhibiteurs SGLT2 pour le traitement des maladies rénales chroniques : un effet majeur, au-delà du diabète : Fabie Oguz, et all .
- [7] Chaturvedi N :differing aspects of insulin resistance in diabetes complications : the shape of things to come .RD Lawrence lecture 2000 Diabet Med 19 :973-977,2002 .
- [8] Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N , Ellis DE : Nephropathy in Type 1 diabetes : a manifestation of insulin resistance and multiple genetic

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

susceptibilities ?further evidence from the pittsburgh epidemiology of diabetes complication study , Kidney in .

- [9] S. Lemoine, F. Buron, J-P. Fauvel : Néphropathie diabétique. Endocrinologienutrition, 2017 ;14(2) :1-2-9-10
- [10] Bijol V , mendez GP , Hurwitz S ! evaluation of the non neoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens , predicting the risk of progressive renal failure
- [11] fries JWU sandstrom DJ, et al glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis int the rat 1989 .
- [12] Drel VR , pacher aldose reductase inhibition counteracts nitrosative stress and poly (ADP -ribose ) free radi biol med 2006
- [13] Formoni A, rosenzweig et al, low insulin like growth factor binding protein 2 expression is responsible for increased insulin receptor substrate 1 phosphorylation in mésangial cells from mice susceptible to glomerulosclerosis endocrinology 2006
- [14] Caramori ML, kim , Huang et al study design and renal structural functional relationship in patients with long standing.
- [15] FICHE PRATIQUE\_DU BON USAGE DES INHIBITEURS DES SGLT2 EN NEPHROLOGIE CLINIQUE\_VDEF.pdf (sfndt.org)
- [16] Les inhibiteurs des SGLT2 : traitement anti diabétiques et/ou de la prévention cardiovasculaire et/ou protection rénale ? Place au débat – ScienceDirect
- [17] Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease | NEJM

- [18] Inhibiteurs SGLT2 et protection rénale : une méta-analyse (cardio-online.fr)
- [19] La dapagliflozine ( Forxiga et Xigduo ) : Bernard Bauduceau :  
<https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.10.007>
- [20] Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001,  
JOCE n° L 121, 1er mai 2001.
- [21] Demiot C. La protection des personnes participant aux essais cliniques,  
Actualités pharmaceutiques – Elsevier Masson SAS , n° 565. Avril 2017.
- [22] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM,  
Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de  
Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman  
B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators.  
Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N  
Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.  
Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
- [23] Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes ; Bruce  
Neal ; DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
- [24] Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease : Hiddo J.L. N Engl J  
Med2020;383:1436–1446 DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [25] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou  
FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in  
Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46.
- [26] Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease The EMPA-KIDNEY  
CollaborativeGroupDOI:10.1056/NEJMoa2204233

## MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

«Sodium et Albumine Urinaires; VolémiE; sous ARA2 et Gliflozines; dans  
l'Atteinte Rénale DiabétiquE»

---

- [27] Rhee JJ, Jardine MJ, Chertow GM, Mahaffey KW. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22 Suppl 1(Suppl 1):46-54. doi: 10.1111/dom.13987. PMID: 32267076; PMCID: PMC8018526.