



**HAL**  
open science

# Respect des recommandations de prescription des antidiabétiques oraux en fonction de la fonction rénale : étude en situation réelle chez des patients hospitalisés

Thibaut Manson

## ► To cite this version:

Thibaut Manson. Respect des recommandations de prescription des antidiabétiques oraux en fonction de la fonction rénale : étude en situation réelle chez des patients hospitalisés. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02995181

**HAL Id: dumas-02995181**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02995181>**

Submitted on 7 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE

DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE OPTION  
PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 02 octobre 2020

Par M. Thibaut MANSON

Né le 17 octobre 1989 à Chenôve

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**RESPECT DES RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION DES  
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX EN FONCTION DE LA FONCTION  
RENALE : ETUDE EN SITUATION REELLE CHEZ DES PATIENTS  
HOSPITALISES**

**THESE ARTICLE**

----oOo----

**JURY :**

**Président :** Pr Benjamin GUILLET

**Membres :** Pr Ariane SULTAN

Dr Simon SCODAVOLPE

Dr Cyril BREUKER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BEROCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# Remerciements

*Aux membres du jury,*

## **A Monsieur le Professeur Benjamin Guillet**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez trouver ici mon profond respect et toute ma reconnaissance

## **A Monsieur le Docteur Cyril Breuker**

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Je te remercie également pour ton écoute, tes nombreuses relectures, et ton soutien tout au long de ce travail. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A Madame le Professeur Ariane Sultan**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, je vous remercie pour votre temps, votre disponibilité et votre confiance. J'espère que ce travail est à la hauteur de ce que vous m'avez apporté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

## **A Monsieur le Docteur Simon Scodavolpe**

Pour l'honneur que tu me fais de juger mon travail. Je te remercie pour ta confiance, pour toutes les connaissances transmises au cours de ces stages. Ta présence dans ce jury t'empêchant d'aller pêcher me touche beaucoup.

**A mon père**, pour m'avoir accompagné tout au long de mes études avec un soutien inconditionnel, merci d'avoir toujours été là pour moi. Vois à travers ce travail tout mon amour et mon infinie reconnaissance.

**A ma mère**, pour m'avoir convaincu d'aller au bout des choses, merci de m'avoir ouvert l'esprit sur le monde qui nous entoure avec nos débats souvent animés mais toujours bienveillants, vois à travers ce mémoire sans faute d'orthographe toute ma reconnaissance et gratitude.

**A mes sœur, Marie** pour ce que tu incarnes, avec toi le mot liberté prend tout son sens. Puisse ce travail être le témoignage de mon amour. **Maud**, pour ton admiration envers mon parcours même quand tu n'y comprenais rien, à moi de te témoigner mon éternel admiration à travers ce mémoire.

**A mes tantes, mes oncles, mes cousines et cousin**, qui malheureusement je ne vois pas assez régulièrement mais que j'affectionne profondément.

**A mes mères de cœur**, Marielle, pour m'avoir supporté pendant toute mon enfance et Lydia, pour toute ta bienveillance et à Catherine pour ses plats dignes des plus belles merveilles du monde.

**A mes amis montpelliérains,**

Thibaut, Martin, Jonas et Adrien pour leur sagesse, et sans qui ces années passées n'auraient pas eu la même saveur, Clement pour ces années de colocation extraordinaire, Guillaume parce que c'est la famille.

**A mes amis Briançonnais,**

A Camille pour son « enfin je sais pas, enfin peut-être », à Lise pour m'avoir permis de trouver ma voie, à Victor pour m'avoir fait découvrir le Mélézin, à JB pour sa vision du monde alternative, à Vincent et Antoine pour leurs personnalités excentriques.

**A tous les internes** avec qui j'ai travaillé, Charlotte, Guilia, Mathilde, Nao, Nathalie, Valéria, Antoine, David, Thibault, Vincent, Sami, Popo et Nono... pour tout ce que nous avons partagé, merci !

**A toutes les équipes pharmaceutiques** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mes stages : La Timone, Lapeyronie, St Anne, Pierrefeu, Béziers et une mention spéciale pour l'équipe de Briançon pour sa bonne humeur et sa convivialité.

Et enfin merci à la nature pour tout ce qu'elle nous apporte.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>I. GENERALITES SUR LE DIABETE</b> .....	<b>2</b>
I.1 DEFINITIONS .....	2
I.1.1 <i>Diabète</i> .....	2
I.1.2 <i>Diabète de type 1</i> .....	3
I.1.3 <i>Diabète de type 2</i> .....	3
I.2 EPIDEMIOLOGIE.....	3
I.2.1 <i>Diabète de type 1</i> .....	4
I.2.2 <i>Diabète de type 2</i> .....	4
I.3 EVOLUTIONS ET IMPACTS EN SANTE PUBLIQUE.....	6
I.3.1 <i>Complications macrovasculaires</i> .....	6
I.3.2 <i>Complications microvasculaires</i> .....	7
I.3.2.1 <i>Rétinopathie diabétique</i> .....	7
I.3.2.2 <i>Neuropathie diabétique</i> .....	8
I.3.2.3 <i>Néphropathie diabétique</i> .....	9
<b>II. NEPHROPATHIE ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE</b> .....	<b>10</b>
II.1 DEFINITIONS.....	10
II.1.1 <i>Microalbuminurie</i> .....	10
II.1.2 <i>Néphropathie diabétique</i> .....	10
II.1.2.1 <i>Définitions</i> .....	10
II.1.2.2 <i>Évolution de la néphropathie diabétique</i> .....	11
II.1.2.3 <i>Prise en charge de la néphropathie diabétique</i> .....	12
II.1.3 <i>Insuffisance rénale chronique</i> .....	13
II.1.3.1 <i>Définitions</i> .....	13
II.1.3.2 <i>SUIVI ET TRAITEMENT DE L'IRC</i> .....	14
II.2 ESTIMATION DE LA FONCTION RENALE .....	15
II.2.1 <i>Débit de filtration glomérulaire</i> .....	15
II.2.2 <i>Formule Cockcroft-Gault</i> .....	16
II.2.3 <i>Formule Modification of Diet in Renal Disease</i> .....	17
II.2.4 <i>Formule CKD-EPI</i> .....	17
<b>III. TRAITEMENT DU DIABETE ASSOCIE A UNE NEPHROPATHIE : AJUSTEMENT DU TRAITEMENT DU DIABETE EN FONCTION DE LA FONCTION RENALE</b> .....	<b>19</b>

III.1	PREVENTION PRIMAIRE OU SECONDAIRE DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE : LES EFFETS DU TRAITEMENT DU DIABETE 19	
III.1.1	<i>Effets du contrôle de la glycémie sur l'incidence des microalbuminuries et de l'insuffisance rénale..</i>	19
III.1.2	<i>Durabilité des bénéfices du contrôle intensif de la glycémie .....</i>	21
III.2	RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RENAUX CHRONIQUE.....	22
III.2.1	<i>Consensus des experts de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabete).....</i>	22
III.2.2	<i>Prise de position de la Société Francophone du Diabète .....</i>	23
III.2.3	MOLECULES CONCERNEES .....	24
III.2.3.1	<i>Biguanides.....</i>	24
III.2.3.1.1	Place dans la stratégie thérapeutique .....	24
III.2.3.1.2	Adaptation posologique à la fonction rénale.....	24
III.2.3.2	<i>Sulfonylurées .....</i>	25
III.2.3.2.1	Place dans la stratégie thérapeutique .....	25
III.2.3.2.2	Adaptation posologique à la fonction rénale.....	25
III.2.3.3	<i>Inhibiteurs de la Dipeptyl peptidase 4 .....</i>	26
III.2.3.3.1	Place dans la stratégie thérapeutique .....	26
III.2.3.3.2	Adaptation posologique à la fonction rénale.....	26
III.2.3.4	<i>Analogues du GLP-1 .....</i>	27
III.2.3.4.1	Place dans la stratégie thérapeutique .....	27
III.2.3.4.2	Adaptation posologique à la fonction rénale.....	28
III.2.3.5	<i>Les inhibiteurs du SGLT2.....</i>	28
III.2.3.5.1	Place dans la stratégie thérapeutique .....	28
III.2.3.5.2	Adaptation posologique à la fonction rénale.....	29
III.2.4	<i>Impact du non-respect des recommandations .....</i>	29
III.3	RISQUES LIES AU SURDOSAGE.....	32
III.3.1	<i>Metformine et acidose lactique .....</i>	32
III.3.2	<i>Sulfamide hypoglycémiant, inhibiteurs de la DPP4 et hypoglycémie .....</i>	32
<b>IV.</b>	<b>IMPACT DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE DIABETE .....</b>	<b>33</b>
IV.1	OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE .....	33
IV.2	ROLE DU PHARMACIEN EN PHARMACIE CLINIQUE.....	34
IV.3	LUTTE CONTRE LES ERREURS MEDICAMENTEUSES .....	34
IV.4	EXEMPLE AU CHU DE MONTPELLIER : INTEGRATION D'UNE EQUIPE PHARMACEUTIQUE DANS L'UNITE DE SOIN NUTRITION-DIABETE .	36
<b>V.</b>	<b>ARTICLE.....</b>	<b>38</b>
<b>VI.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>66</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>68</b>

## Table des illustrations

Figure 1: Répartition par âge et par sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2016.....	5
Figure 2: Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 diabétiques traités pharmacologiquement) d'AVC et d'infarctus du myocarde en 2016.....	7
Figure 3: Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 diabétiques traités pharmacologiquement) d'amputation d'un membre inférieur et de plaie du pied en 2016. ....	8
Figure 4: Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 diabétiques traités pharmacologiquement) de mise sous dialyse ou greffe rénale en 2016.....	9
Figure 5: Progression de la Néphropathie Diabétique .....	12
Figure 6: Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée au 31/12/2018 par âge et par sexe, pour l'ensemble des 27 régions (par million d'habitants) dans la population générale.....	16
Figure 7: Fonction rénale (DFGe) et utilisation des anti-hyperglycémiantes .....	31
Tableau 1: Stade d'IRC .....	14
Tableau 2: Évènements rénaux grave et secondaire selon l'intensité du contrôle glycémique chez des patients diabétique de type 2 .....	20
Tableau 3: Régression de l'albuminurie selon l'intensité du contrôle glycémique dans une population de diabétique de type 2.....	21

## **Listes des abréviations :**

ADA : American Diabetes Association

ADO : AntiDiabétiques Oraux

CG : Cockcroft-Gault

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – EPIdemiology

CV : CardioVasculaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

DPP-4 : Dipeptyl peptidase 4

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EASD: European Association for the Study of Diabetes

GLP-1 : Glucose Like Peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HTA : Hypertension Artérielle

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LDL : Lipoprotéine de basse densité

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

OR : Odds Ratio

SFD : Société Francophone du Diabète

SGLT2 : Sodium-Glucose cotransporteur de type 2

SPF : Santé Publique France

## **Introduction :**

Aujourd'hui la prévalence du diabète, notamment du Diabète de Type 2 (DT2), est en augmentation constante.

Le diabète de type 2 est une maladie complexe de par son étiopathogénie et sa physiopathologie.

Par ailleurs, il s'agit d'une maladie dynamique qui s'aggrave progressivement avec le temps, ce qui requiert des adaptations thérapeutiques successives.

Dans ces adaptations, celles liées à la posologie des médicaments pour lutter contre le diabète jouent un rôle primordial.

En effet, plusieurs paramètres physiopathologiques sont amenés à être modifiés par l'évolution de la maladie conduisant à une réévaluation du traitement du patient.

Le fait qu'un patient effectue un séjour à l'hôpital peut être le moment choisi pour faire un bilan sur ses traitements et les adapter le cas échéant.

C'est là toute l'importance du pharmacien clinicien qui va, par un regard exhaustif du dossier du patient, participer à l'optimisation de la prise en charge et plus particulièrement de la prise en charge médicamenteuse et aux respects des recommandations, en étroite collaboration avec les autres professionnels de santé.

Ainsi dans ce travail, nous nous sommes intéressés au respect des recommandations d'adaptation des doses des traitements du diabète selon la fonction rénale en condition de vie réelle. Notre but était d'évaluer la proportion de patients nécessitant une révision de leur traitement.

# **I. Généralités sur le diabète**

## **I.1 Définitions**

### **I.1.1 Diabète**

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline. Ces éléments physiopathologiques sont retrouvés à des degrés plus ou moins importants selon le type de diabète.

Dans les deux types de diabète les plus répandus (Diabète de type 1 et Diabète de type 2), le métabolisme des glucides, lipides et protides est altéré. L'effet fondamental du manque d'insuline ou de la résistance à l'insuline sur le métabolisme du glucose est d'empêcher l'absorption et l'utilisation efficace du glucose par la plupart des cellules du corps, sauf celles du cerveau. En conséquence, la glycémie augmente, l'utilisation de glucose dans les cellules diminue au profit du métabolisme des lipides et des protéines (1,2). L'insuline a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse, favorise la lipogenèse et inhibe la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés. En absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par  $\beta$ -oxydation est très augmenté, avec production excessive d'acétyl-CoA à l'origine de la céto-genèse, c'est-à-dire de la production d'acétone et de  $\beta$ -hydroxybutyrate.

L'insuline favorise la libération de leptine par les adipocytes. La leptine, en agissant au niveau hypothalamique, réduit l'appétit et augmente la thermogénèse.

### **I.1.2 Diabète de type 1**

Le Diabète de Type 1 (DT1), autrefois appelé diabète insulino-dépendant, est causé par le manque de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  de la partie exocrine du pancréas qui sont détruites par un mécanisme auto-immun. On estime que lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules  $\beta$  fonctionnelles, l'hyperglycémie se manifeste (3). Il est généralement admis que le DT1 se développe en raison des effets synergiques de facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux qui finissent par détruire les cellules  $\beta$  pancréatiques.

### **I.1.3 Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 (DT2) comprend environ 90% des patients souffrant d'un diabète et est fréquemment associé à une surcharge pondérale, une obésité, une hypertension artérielle ainsi qu'à des dyslipidémies. Cette pathologie comporte une importante prédisposition génétique et se développe silencieusement pendant de nombreuses années. Il survient en général après quarante ans, sans acidocétose inaugurale dans la majorité des cas. L'hyperglycémie reste longtemps asymptomatique et la maladie est souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication.

Cette hyperglycémie provient d'une baisse de sensibilité des cellules (en particulier hépatocytes, myocytes et adipocytes) à l'insuline, on parle d'insulino-résistance. Pour répondre à la demande accrue en insuline découlant de cette insensibilité, les cellules insulinosécrétrices du pancréas en produisent davantage jusqu'à s'épuiser. La production d'insuline devient alors insuffisante ce qui favorise d'avantage l'accumulation de glucose dans le sang (4).

## **I.2 Epidémiologie**

La prévalence du diabète est sans cesse en augmentation. Avec plus de 3,3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète (tous types confondus) en France c'est 5% de la population française atteinte en 2016 (figure 1) (5,6). En 2014, l'OMS a estimé qu'à l'échelle mondiale pas moins de 422 millions de personnes âgées de plus de 18 ans étaient diabétiques avec une mortalité estimée à 1,5 millions de décès (chiffre de 2012) dont plus de 80% se produisent dans des pays à faible revenu ou intermédiaire (7).

### **I.2.1 Diabète de type 1**

Le DT1 représente 10% des diabètes. En 2017, Santé Publique France (SPF) a estimé à 18 pour 100 000 personnes-années l'incidence du DT1 en France entre 2013 et 2015. L'étude portait sur les enfants âgés de 6 mois à 14 ans. Il s'agissait de la première étude ayant pour objectif d'estimer l'incidence nationale du DT1 à partir de bases de données médico-administratives. Elle a mis en évidence des différences de taux d'incidence entre les régions : les plus élevés ont été retrouvés en Corse, en région PACA et les plus bas dans les départements d'outre-mer (8).

Depuis une vingtaine d'années, on estime que le nombre de diabétique de type 1 augmente de 3 à 4% par an avec une apparition de plus en plus précoce de la maladie puisque la prévalence augmente chez les moins de 5 ans. Les raisons pouvant expliquer cette hausse ne sont pas établies avec certitude mais plusieurs hypothèses ont été mises en avant. Des perturbations environnementales pouvant modifier le génome sont incriminées : augmentation de l'âge maternel, type d'allaitement dans les premiers mois de vie (9), alimentation, modification de la flore intestinale (10), exposition à des toxines ou encore l'implication d'entérovirus dans la survenue de la maladie (11).

Il existe une forte association entre le DT1 et d'autres maladies auto-immunes endocriniennes (par exemple, 4% des patients DT1 sont atteints de la maladie cœliaque) et une incidence accrue de maladies auto-immunes apparaît dans les familles des patients atteints de DT1(12).

### **I.2.2 Diabète de type 2**

Il représente environ 90% des diabètes. La fréquence de survenue du DT2 augmente avec l'âge (1 homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et 1 femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans sont traités pharmacologiquement). Les hommes sont plus à risque que les femmes tout comme les personnes vivant dans des milieux défavorisés socio-économiquement, en outre-mer ainsi que les personnes originaires du Maghreb (6).

La prévalence du DT2 est en nette augmentation ces dernières années en raison du vieillissement de la population et de l'espérance de vie prolongée des patients atteints de diabète grâce à l'amélioration de la prise en charge. Cependant, une part importante de cette hausse est

imputable à une mauvaise hygiène de vie : en effet, la surcharge pondérale, conséquence du déséquilibre alimentaire et de la sédentarité devenus des modes de vie trop fréquents, inquiète au plus haut point les professionnels de santé (13).

En revanche, l'incidence décroît de 10,7 à 9,6 cas par 1000 personne-années entre 2012 et 2017 pour les hommes âgés de 45 ans et plus, traités pharmacologiquement pour un DT2 et de 7,1 à 6,1 cas pour 1000 personne-années chez les femmes (6). Bien que la baisse soit modérée, elle représente une lueur d'espoir dans le contrôle de la maladie en France. Cette tendance devra être confirmée dans un futur proche mais elle doit encourager les professionnels de santé à poursuivre le déploiement de la prévention primaire. Ces taux restent néanmoins sous-estimés car les personnes non traitées ou non diagnostiquées ne sont pas prises en compte. En raison du caractère silencieux de la maladie, on considère que 15 à 45 % des diabétiques de type 2 ne sont pas diagnostiqués (14).

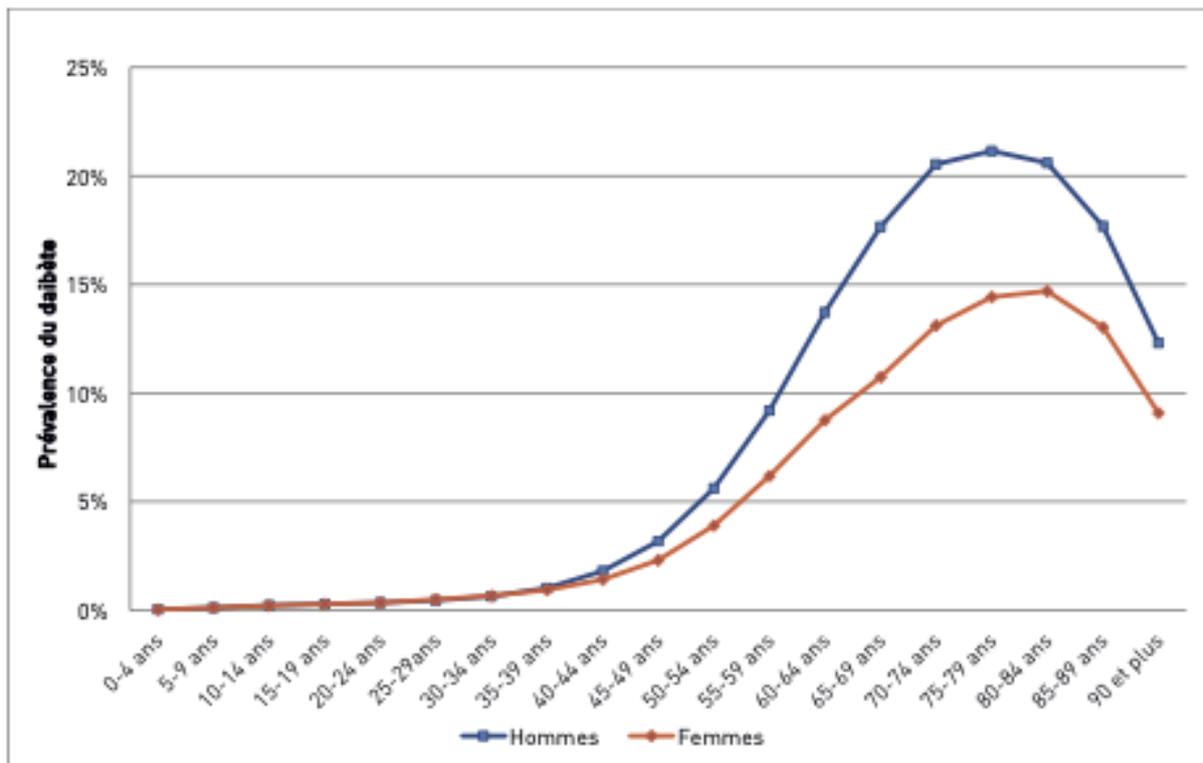


Figure 1: Répartition par âge et par sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2016. D'après SPF (18)

### **I.3 Evolutions et impacts en santé publique**

Le diabète a des conséquences graves sur la qualité de vie du malade et son entourage. Dans le cas du diabète de type 2, le fait que les conséquences évoluent lentement et n'apparaissent pas nécessairement en début de maladie amène souvent un retard de diagnostic chez les personnes atteintes. Le diagnostic est souvent effectué lorsqu'apparaît une complication et que la maladie a déjà entraîné des conséquences sur la santé. Ainsi, le diabète représente un fardeau social et économique considérable. Les personnes atteintes de diabète sont plus susceptibles d'être hospitalisées et le demeureront plus longtemps, consulteront aussi de façon plus fréquente leur médecin de famille ainsi que des spécialistes. Les conséquences majeures du diabète en matière de santé publique sont reliées aux complications qui peuvent faire leur apparition avec le temps. En effet, l'hyperglycémie qui persiste sur une longue durée endommage les vaisseaux sanguins et les nerfs si bien qu'elle a des effets néfastes sur les reins (néphropathie diabétique) les yeux (rétinopathie diabétique) le système neurologique (neuropathie diabétique) le cœur (infarctus) et les vaisseaux sanguins (hypertension, artériosclérose, accident vasculaire cérébral, etc...). On classe ces complications en deux catégories qui ont un impact en santé publique différent.

#### **I.3.1 Complications macrovasculaires**

Le mécanisme pathologique central dans les complications macrovasculaires d'une personne atteinte de diabète est le processus de l'athérosclérose, qui conduit à une réduction du calibre des artères par formation d'une plaque d'athérome. La rupture de cette plaque peut entraîner un infarctus vasculaire aigu (15). Ainsi, le diabète augmente le risque qu'une personne développe une maladie cardio-vasculaire (CV) et celles-ci sont la principale cause de décès chez les personnes atteintes de diabète (16,17). Selon SPF, en 2016, 244 / 100000 personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde et 596 / 100000 pour un AVC (figure 2) (18).

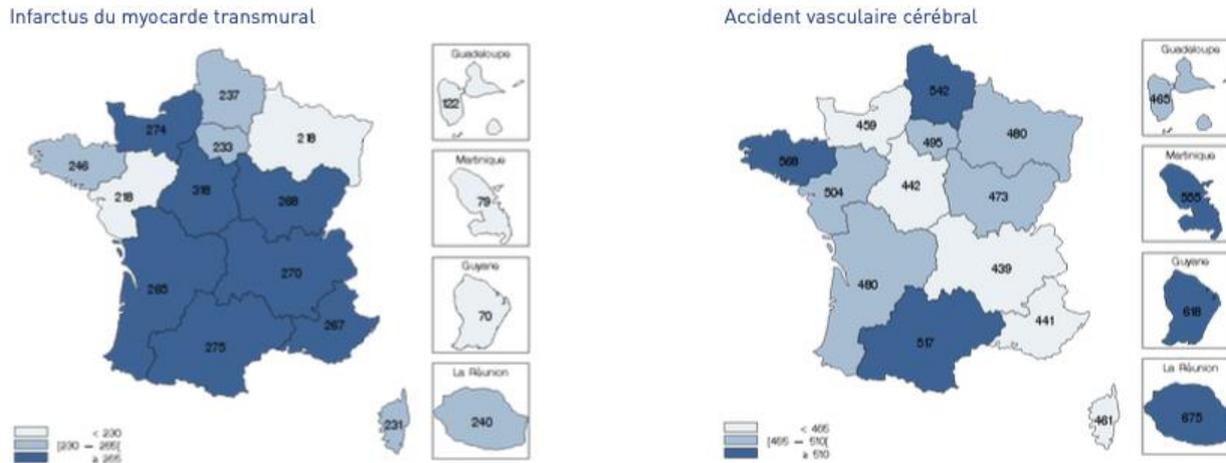


Figure 2: Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 diabétiques traités pharmacologiquement) d'AVC et d'infarctus du myocarde en 2016. D'après SPF (18)

### I.3.2 Complications microvasculaires

Les complications microvasculaires d'une personne atteinte de diabète comprennent la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie diabétique.

#### I.3.2.1 Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une grave complication du diabète qui touche 50% des patients diabétiques de type 2. La rétinopathie diabétique est une maladie du capillaire rétinien caractérisée par des microanévrismes, conséquence de l'hyperglycémie chronique. On observe une disparition des péricytes (cellules qui entourent les capillaires). Les cellules endothéliales des capillaires ne sont plus régulées par les péricytes et vont être plus volumineuses et plus nombreuses; on note également une membrane basale qui devient 3 fois plus épaisse que la normale. On assiste alors à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, conséquence d'une altération des jonctions inter-endothéliales. En France, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant 65 ans (19).

### I.3.2.2 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est la présence de symptômes et/ou de signes de dysfonction nerveuse périphérique chez les personnes diabétiques après l'exclusion d'autres causes. Comme les autres complications microvasculaires, le risque de développer une neuropathie diabétique est proportionnel à l'ampleur et à la durée de l'hyperglycémie. La perte de sensation causée par la neuropathie périphérique, l'ischémie causée par une maladie artérielle périphérique, ou une combinaison de ces facteurs peut entraîner l'apparition de mal perforant plantaire plus connue sous le nom de pied diabétique. La maladie du pied diabétique touche près de 6% des patients diabétiques (20) et inclut l'infection, l'ulcération, ou la destruction des tissus du pied. Entre 0,03% et 1,5% des patients atteints du pied diabétique ont besoin d'une amputation ce qui en fait une cause majeure de morbi-mortalité diabétique (21). La plupart des amputations commencent par des ulcères et peuvent être évitées avec de bons soins des pieds et le dépistage pour évaluer le risque d'apparition du pied diabétique (22). Selon SPF, 805 / 100000 personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète ont été hospitalisées pour une plaie du pied et 255 / 100000 ont été hospitalisées pour une amputation de membre inférieur (figure 3) (18).

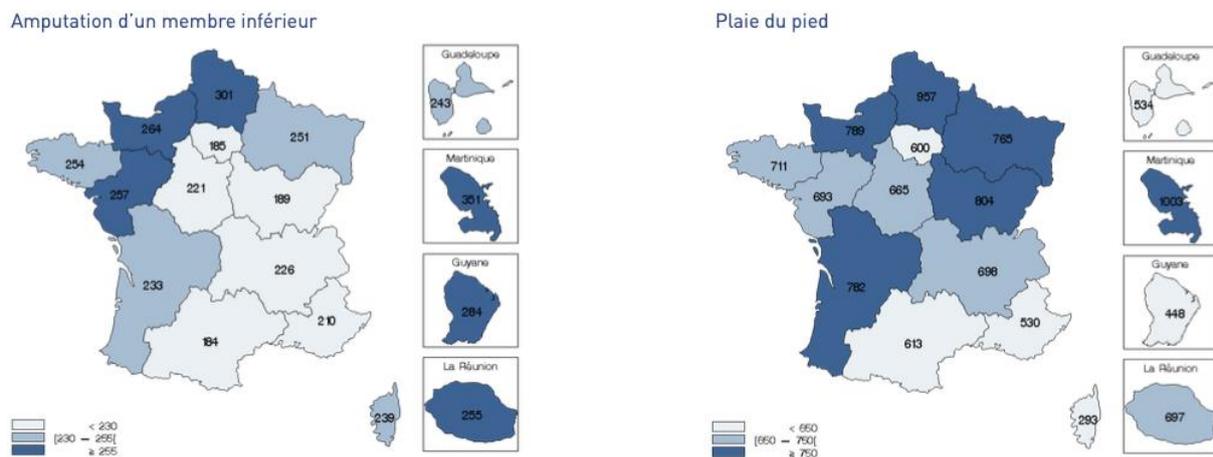


Figure 3: Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 diabétiques traités pharmacologiquement) d'amputation d'un membre inférieur et de plaie du pied en 2016. D'après SPF (18)

### I.3.2.3 Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale, à savoir une vasoplégie prédominant sur les artères afférentes. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent et filtrent mieux à court terme (hyperfiltration initiale). Les glomérules réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse.

La néphropathie diabétique est la principale cause d'IRC. 133 / 100 000 personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète ont été mises sous dialyse ou ont eu une greffe rénale (figure 4) (soit 9 fois plus que la population non diabétique) (18).

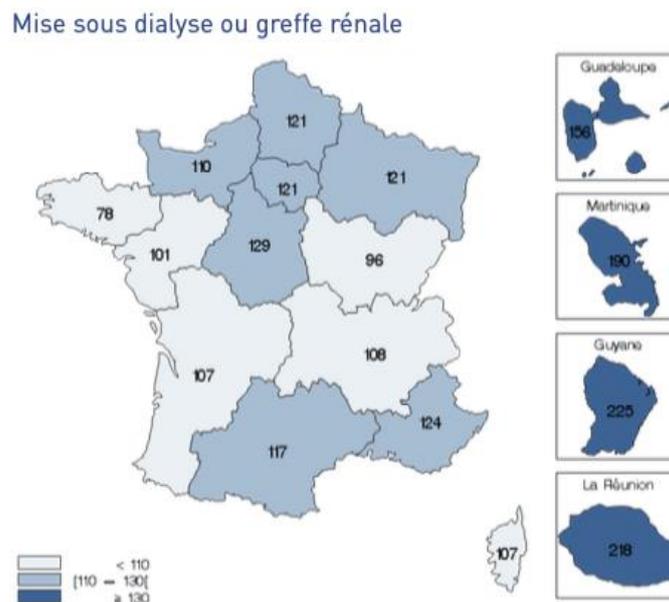


Figure 4: Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 diabétiques traités pharmacologiquement) de mise sous dialyse ou greffe rénale en 2016. D'après SPF (18)

## **II. Néphropathie et insuffisance rénale chronique**

### **II.1 Définitions**

#### **II.1.1 Microalbuminurie**

La microalbuminurie est définie comme l'excrétion d'albumine de 30 à 299 mg/24 heures. Sans intervention, les patients diabétiques atteints de microalbuminurie progressent généralement d'une néphropathie débutante vers la protéinurie et la néphropathie diabétique manifeste. Jusqu'à 7% des patients atteints de DT2 peuvent déjà avoir une microalbuminurie au moment où ils sont diagnostiqués (23). Dans une étude prospective européenne sur les complications du diabète, l'incidence cumulative de la microalbuminurie chez les patients atteints de DT1 était de 12% sur une période de 7 ans (23,24). La microalbuminurie est un marqueur du risque accru de morbidité et de mortalité CV chez les sujets diabétiques de type 1 et de type 2. L'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine au cours du suivi est associée à un risque CV plus élevé chez les sujets diabétiques de type 1 et de type 2 ; sa diminution au cours du suivi est associée à un risque plus faible (25).

#### **II.1.2 Néphropathie diabétique**

##### **II.1.2.1 Définitions**

Elle est définie par une protéinurie supérieure à 500 mg par 24 heures ou une albuminurie supérieure à 300 mg / 24 heures. L'augmentation de l'épaisseur de la membrane glomérulaire basale et la formation de micro-anévrisme impliquent une partie des mêmes mécanismes physiopathologiques que la rétinopathie diabétique.

### **II.1.2.2 Évolution de la néphropathie diabétique**

En l'absence de traitement efficace, l'albuminurie s'aggrave progressivement jusqu'à une protéinurie détectable à la bandelette réactive urinaire (albumine supérieure à 300 mg / jour) et une hypertension artérielle (HTA) s'installe. Le délai entre l'apparition de la microalbuminurie et celle de la protéinurie peut être compris entre 2 et 5 ans. L'évolution de la néphropathie diabétique est difficile à prévoir. Elle est très variable d'un patient à l'autre mais aussi à l'échelle d'un même individu. En effet, un patient peut présenter une forme non évolutive pendant plusieurs années puis voir sa fonction rénale se dégrader brutalement, et ce, malgré une prise en charge adaptée. L'intensification des traitements antidiabétique par insuline et anti-hypertenseur permet de prolonger significativement cet intervalle et retarde l'apparition des phases ultérieures de l'atteinte rénale.

Au stade de la protéinurie et de l'HTA, la filtration glomérulaire diminue rapidement en l'absence de traitement et une insuffisance rénale terminale peut dans ces conditions s'installer en moins de 5 ans.

L'évolution de la néphropathie (figure 5) dépend avant tout de la précocité de la prise en charge (dès le stade de microalbuminurie et avant la dégradation de la fonction rénale). Une prise en charge adaptée peut permettre d'arrêter la progression lorsque la néphropathie diabétique est débutante alors qu'au stade de néphropathie diabétique avérée la protéinurie est difficilement contrôlable et, dans la majorité des cas, le traitement proposé ne permet malheureusement que de ralentir l'évolution de la néphropathie vers l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La néphropathie diabétique entraîne une diminution de l'élimination rénale des médicaments, notamment la metformine. Il est alors nécessaire d'adapter les posologies au DFG.

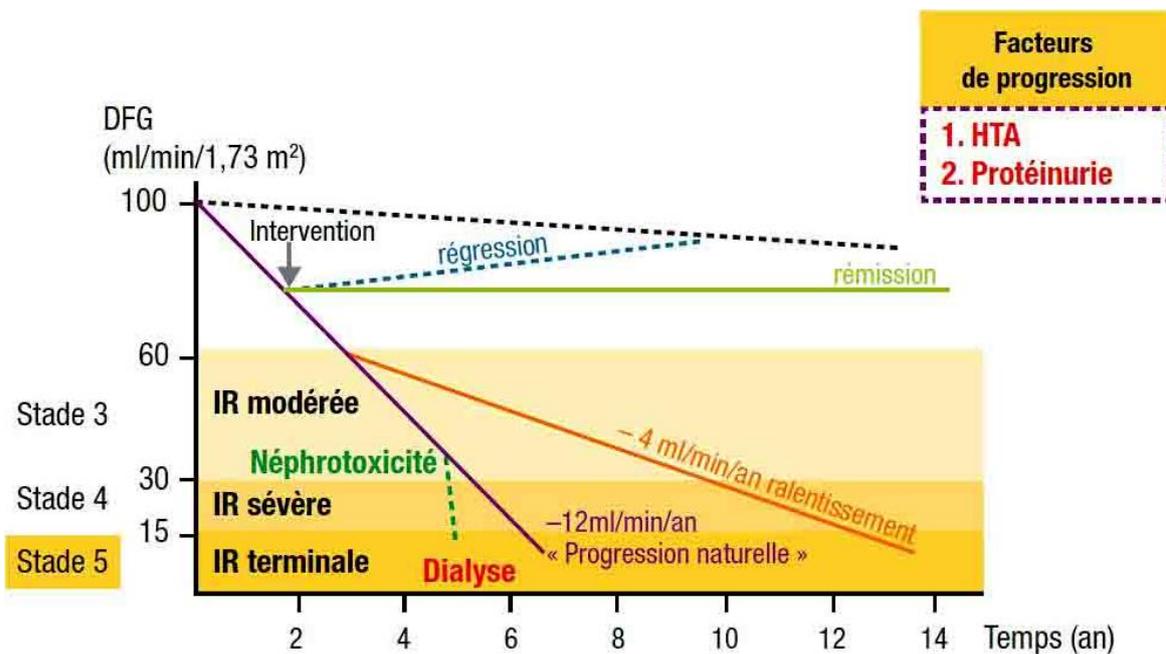


Figure 5: Progression de la Néphropathie Diabétique d'après le Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie (CUEN) (83)

### II.1.2.3 Prise en charge de la néphropathie diabétique

Un contrôle glycémique optimal, un traitement anti-hypertenseur et un arrêt du tabac sont les trois axes de la prévention de la néphropathie diabétique. Un contrôle glycémique optimal permet de réduire les risques liés à l'hyperglycémie. L'HAS a donné des directives en 2013 sur les objectifs glycémiques à avoir selon le stade de l'insuffisance rénale (26) qui ont été repris par la Société Francophone du Diabète (SFD) en 2017 puis en 2019(27,28). La cible de 6,5 % est réservée aux patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué et sans complications. Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 7%, en surveillant de manière étroite le risque d'hypoglycémie surtout chez les patients traités par sulfonylurée, glinides ou par insuline. Chez les patients présentant une IRC sévère (DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ou terminale (DFG < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la cible d'HbA1c sera inférieure ou égale à 8% avec une limite inférieure de 7% en cas de traitement par un glinide ou une insuline (les sulfamides étant contre-indiqués), pour minimiser le risque hypoglycémique. En effet, il n'existe pas

d'étude démontrant qu'un contrôle optimal de la glycémie permette de ralentir la progression de la maladie rénale chronique lorsque celle-ci se situe à un stade avancé (IRC sévère ou terminale) par contre le risque hypoglycémique est plus élevé chez ces patients traités par un agent insulinosécreteur direct ou insuline. Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée, en particulier chez les patients avec un DFG <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Chez le diabétique de type 2 hypertendu, le traitement anti-hypertenseur prévient la néphropathie diabétique ou ralentit sa progression. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA2) diminuent le risque d'apparition d'une microalbuminurie. Pour les patients sans microalbuminurie, une cible tensionnelle inférieure à 140/90 mmHg est acceptée.

On sait que dans le diabète, les fractions lipidiques peuvent être altérées avec augmentation des triglycérides, des molécules de cholestérol de LDL petites et denses et/ou de LDL oxydés et abaissement du HDL cholestérol. L'utilisation de statines est recommandée chez les patients diabétiques avec une maladie rénale (avec un DFG <45 ml/min) pour protéger surtout le système CV.

Enfin, l'arrêt du tabac, souvent négligé, diminuerait de 30 % le risque de survenue et d'aggravation de la microalbuminurie dans les 2 formes de diabète (29). Il faut par ailleurs rappeler que le risque CV de ces patients diabétiques et néphropathes est majeur. Les différents facteurs de risque CV doivent être contrôlés au mieux et ceci doit faire partie intégrante de la prise en charge.

## **II.1.3 Insuffisance rénale chronique**

### **II.1.3.1 Définitions**

L'IRC est définie par la diminution irréversible du DFG qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Selon un consensus international, l'IRC est définie par un DFG inférieur à 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup> depuis plus de 3 mois et est caractérisée par différent stade (tableau 1).

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale* avec fonction rénale normale	Supérieure à 90
2	Maladie rénale avec insuffisance rénale légère	90-60
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

*Tableau 1: Stade d'IRC . \*La maladie rénale est définie par l'existence d'un ou plusieurs marqueur(s) d'atteinte rénale (organique) : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique ou histologique, marqueur(s) de dysfonction tubulaire, persistant depuis plus de 3 mois.*

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale avec 40 % des nouveaux cas en France en 2013 (30).

### **II.1.3.2 Suivi et traitement de l'IRC**

L'excrétion urinaire d'albumine doit être mesurée au moins une fois par an chez les diabétiques de type 1 et 2 (une fois par an si les résultats sont normaux et plus souvent avec des valeurs pathologiques). La mesure de la créatinine sérique doit être effectuée au moins une fois par an chez les patients diabétiques afin d'estimer leur DFG en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en utilisant une équation de prédiction (31).

L'Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (ENTRED) a été réalisé en 2001 et en 2007 auprès de différents échantillons de population afin de suivre l'état de santé

de ces populations en France métropolitaine et la qualité des soins qu'elles reçoivent. Ces données ont été utilisées pour évaluer la prévalence de l'IRC chez les personnes atteintes de DT2, ainsi que les pratiques cliniques de dépistage et de traitement des complications rénales, et leurs tendances de 2001 à 2007. Les résultats qui en découlent, publié par Assoga et al., ne sont pas à la hauteur des recommandations. En effet, 17 % des patients atteints de DT2 n'avaient pas eu de dosage de créatininémie dans l'année, et 71 % pour l'albuminurie, avec néanmoins une amélioration depuis 2001. Les personnes âgées, vivant seules ou ayant le sentiment d'être mal informées sur le diabète avaient moins souvent bénéficié d'un dosage annuel de créatininémie ou d'albuminurie. L'évaluation de la prise en charge par la prescription d'un traitement antihypertenseur était possible chez 66 % des patients, et 25 % d'entre eux n'avaient pas reçu, à tort, de traitement anti-hypertenseur (32).

## **II.2 Estimation de la fonction rénale**

### **II.2.1 Débit de filtration glomérulaire**

Le DFG est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. C'est une valeur qui permet de quantifier l'activité du rein. Le DFG est historiquement estimé par la clairance de la créatinine sérique. Chez une personne de type caucasien ayant une pression artérielle normale, le DFG est d'au moins 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le DFG diminue avec l'âge et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale augmente avec l'âge pour diminuer à partir de 85 ans (figure 6) mais l'âge à partir duquel le DFG commence à diminuer reste très débattu et variable selon les études, dépendant de multiples facteurs. Il existe trois principales formules pour estimer le DFG.

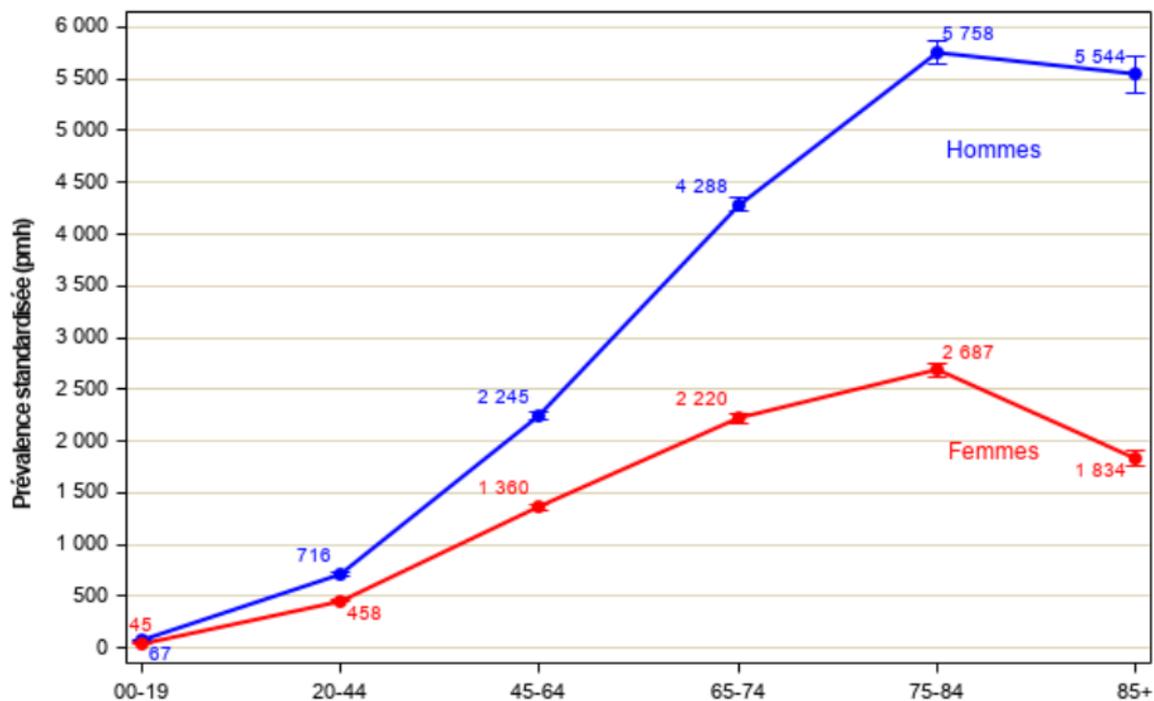


Figure 6: Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée au 31/12/2018 par âge et par sexe, pour l'ensemble des 27 régions (par million d'habitants) dans la population générale. D'après l'agence de biomédecine (82)

## II.2.2 Formule Cockcroft-Gault

Cette formule a été proposée par Donald W. Cockcroft et Henry Gault en 1976 et n'estime, non pas le DFG (en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), mais la clairance de la créatinine (en mL/min) selon l'équation suivante :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{1,23 * (140 - \text{âge}) * \text{poids}}{\text{créatininémie}} * k$$

Avec:

Âge en années

Poids en kilogrammes

Créatininémie en µmol/L

k= 1 pour les hommes et k = 0,85 pour les femmes

Son avantage est sa facilité de calcul mais elle présente plusieurs limites : elle sur-estime le DFG chez les sujets obèses, très maigres ou œdémateux, et le sous-estime chez les sujets âgés.

En effet, l'âge ou le poids ne sont plus de bons indicateurs de masse musculaire dans ces situations-là. Enfin, elle tend à sous-estimer la valeur fonctionnelle des patients à fonction rénale normale (33). Effectivement, la clairance de la créatinine est plus élevée que le DFG car la créatinine est non seulement filtrée par les glomérules mais aussi sécrétée par les tubules rénaux, et cela d'autant plus que la fonction rénale est altérée. Pour ces raisons, cette formule n'est plus utilisée. Cependant, l'adaptation des posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits.

### **II.2.3 Formule Modification of Diet in Renal Disease**

La formule MDRD a quant à elle été décrite en 1999 à partir de 1628 patients ayant une maladie rénale chronique. Dans sa dernière version publiée en 2006 (34), elle utilise la créatininémie, ainsi que l'âge, le sexe et un facteur ethnique pour les Afro-américains comme indicateurs de masse musculaire :

$$\text{DFGe} = 175 \times (\text{sCR} \times 0,0113) - 1,154 \times \text{âge} - 0,203 \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,212 \text{ (si afro-américain)}$$

Avec sCR = Créatinine sérique

Ses limites sont une surestimation du DFG chez les sujets très maigres, ainsi qu'une tendance à la sous-estimation chez les sujets sains. Il n'existe en revanche pas de biais systématique lié à l'âge des patients (35).

### **II.2.4 Formule CKD-EPI**

Cette formule a été développée en 2009 dans le cadre de l'étude éponyme (Chronic Kidney Disease – EPIde miology). Elle permet d'évaluer le DFG à partir de la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'ethnie pour un patient dont la fonction rénale est stable. La formule normalise aussi

le résultat pour une surface corporelle standard de 1,73m<sup>2</sup> afin de permettre la comparaison de DFG entre patients (36).

$$eGFR = 141 * \min\left(\frac{sCR}{\kappa}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{sCR}{\kappa}, 1\right)^{-1.209} * 0.993^{AGE} * 1.018 * F * 1.159 * B$$

*Avec min indiquant le minimum entre sCR/κ ou 1 et max indiquant le maximum entre sCR/κ ou 1*

*sCR = Créatinine sérique,*

*κ = 0,7 pour une femme et 0,9 pour un homme,*

*α = -0,329 pour une femme et -0,411 pour un homme*

*l'âge est indiqué en année,*

*Le tout est multiplié par 1,018 si le patient est une femme et par 1,159 si le patient est afro-américain*

*Cette formule a été recommandée en France par l'HAS en Juillet 2012 (30).*

Une étude multicentrique parue en 2017 visait à analyser les performances des équations MDRD, CKD-EPI, Cockcroft et Gault (CG) pour estimer la fonction rénale au sein d'une large cohorte germano-autrichienne d'adultes diabétiques (24 516 patients) (38).

La formule MDRD a fourni l'estimation la moins biaisée et la plus précise de toute la cohorte. Chez les patients dont la fonction rénale était normale ou légèrement réduite (DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), une grande précision a été observée par la formule MDRD et la CKD-EPI. Chez les patients dont la fonction rénale était altérée (DFG inférieur 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), les estimations étaient plus précises en utilisant la formule MDRD. Chez les individus plus jeunes (moins de 60 ans), l'estimation du DFG par la formule CKD-EPI était plus précise, tandis que chez les sujets de plus de 60 ans, la plus grande précision a été observée par la formule MDRD. Cette formule a aussi estimé la fonction rénale avec plus de précision chez les hommes et les femmes.

Même si de nombreuses études ont conclu que dans la population générale, la formule CKD-EPI est plus précise que la MDRD, on ne sait pas si la CKD-EPI peut être appliqué à diverses populations comme les personnes âgées ou les personnes dont la fonction rénale est altérée (39,40). La performance dépend de la cohorte examinée, chez les sujets diabétiques, les résultats sont contradictoires. Alors que dans certaines études antérieures, la formule CKD-EPI n'a pas obtenu de meilleurs résultats que la MDRD (40–43), d'autres études ont indiqué que la formule CKD-EPI est légèrement plus précise pour prédire la fonction rénale (36,44,45).

D'autres rapports ont indiqué que le CKD-EPI pourrait ne pas fonctionner aussi bien chez les sujets présentant un risque élevé de maladie CV (44) ou de diabète (42).

### **III. Traitement du diabète associé à une néphropathie : ajustement du traitement du diabète en fonction de la fonction rénale**

#### **III.1 Prévention primaire ou secondaire de la néphropathie diabétique : les effets du traitement du diabète**

##### **III.1.1 Effets du contrôle de la glycémie sur l'incidence des microalbuminuries et de l'insuffisance rénale**

Il est maintenant bien démontré chez les diabétiques que la qualité de l'équilibre glycémique au début de la maladie conditionne l'évolution des complications ultérieures. Le contrôle peut être conventionnel ou intensif. Le contrôle intensif de la glycémie est un contrôle rigoureux du taux de glucose dans le sang aboutissant à un objectif d'HbA1c situé entre 6 et 6,5%. Le contrôle intensif du glucose est censé prévenir les complications chez les adultes atteints de DT2. Une méta-analyse effectuée par the Collaborators on Trials of Lowering Glucose group (CONTROL) a cherché à estimer plus précisément les effets d'un contrôle plus intensif du glucose, par rapport à un contrôle moins intensif, sur le risque d'événements microvasculaires (46). Dans cette méta-analyse, les auteurs ont récolté des données anonymes sur des participants à partir d'essais contrôlés randomisés à grande échelle évaluant les effets d'un contrôle plus intensif du glucose par rapport à un contrôle moins intensif du glucose chez les adultes atteints de DT2, avec au moins 1000 patients-années de suivi dans chaque groupe de traitement et un minimum de 2 ans de suivi moyen sur le traitement randomisé. Ils ont inclus quatre essais (ACCORD, ADVANCE, UKPDS et VADT) avec 27049 participants. 1626 événements rénaux, 795 événements oculaires et 7598 événements nerveux ont été enregistrés pendant la période de suivi dont la médiane était de 5 ans. Les résultats faisaient la distinction entre des événements rénaux graves (une caractéristique diagnostiquant une maladie rénale au stade terminal, une mort rénale, la diminution d'un DFG supérieure à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> au cours du suivi, ou le développement d'une néphropathie diabétique manifeste), et des événements rénaux plus

secondaires (microalbuminurie). Par rapport à un contrôle moins intensif du glucose, un contrôle plus intensif du glucose a entraîné une différence absolue de moins 0,90 % (95 % IC - 1,22 à -0,58) de l'HbA1c moyenne à la fin du suivi. Le risque relatif a été réduit de 20 % pour les événements rénaux (HR 0,80, 95 % IC 0,72 à 0,88 ; p<0.0001) (tableau 2). Le contrôle de la glycémie reste donc important pour la prévention des complications microvasculaires à long terme chez les DT2. L'American Diabetes Association quant à elle, recommande un niveau d'HbA1c inférieur à 7,0%, considéré comme l'objectif du traitement glycémique standard.

	Contrôle glycémique plus intensif	Contrôle glycémique moins intensif	Hazard ratio (95% IC)
Évènements rénaux graves :	761 (1,2%)	865 (1,6%)	0,80 (0,72–0,88)
Maladie rénale au stade terminale	113 (0,2%)	143 (0,2%)	0,61 (0,26–1,44)
Mort rénale	18 (0,0%)	22 (0,1%)	0,77 (0,41–1,46)
DFGe<30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	175 (0,3%)	149 (0,3%)	1,16 (0,93–1,44)
Macroalbuminurie	509 (0,9%)	603 (1,2%)	0,74 (0,61–0,90)
Évènement secondaire :			
Microalbuminurie	2121 (5,2%)	2210 (6,3%)	0,90 (0,84–0,95)

Tableau 2: Évènements rénaux grave et secondaire selon l'intensité du contrôle glycémique chez des patients diabétique de type 2, d'après Zoungas S et al.(46) Les données sont des événements (taux annuel)

Concernant le DT1, un contrôle intensif de la glycémie réduit le risque de développer des complications microvasculaires dont la microalbuminurie et l'insuffisance rénale. Les preuves des bienfaits de cette mesure proviennent principalement d'études menées sur des patients jeunes à un stade précoce de la maladie (47). Les avantages doivent être mis en balance avec les risques, notamment l'hypoglycémie grave, et la formation des patients est un aspect

important dans la pratique. Les effets d'un contrôle étroit de la glycémie semblent s'affaiblir une fois que les complications se sont manifestées.

### III.1.2 Durabilité des bénéfices du contrôle intensif de la glycémie

Selon la méta-analyse de Zoungas S. et al, un contrôle intensif du glucose chez le DT2 a également réduit le risque de développement de la microalbuminurie et a augmenté les chances de régression de l'albuminurie (à la fois de la microalbuminurie à la normoalbuminurie et de la macroalbuminurie à la microalbuminurie ou à la normoalbuminurie), et de maintien de la normoalbuminurie (tableau 3).

Régression de l'albuminurie	de	Contrôle glycémique plus intensif	Contrôle glycémique moins intensif	Hazard ratio (95% CI)
Macroalbuminurie vers la microalbuminurie ou normoalbuminurie	la	353 (22,0%)	332 (18,1%)	1,23 (1,03–1,48)
Microalbuminurie vers la normoalbuminurie	la	1430 (13,0%)	1176 (10,7%)	1,15 (1,03–1,28)
Maintien de la normoalbuminurie		7004 (75,5%)	5785 (72,4%)	1,16 (1,08–1,25)

Tableau 3: Régression de l'albuminurie selon l'intensité du contrôle glycémique dans une population de diabétique de type 2. D'après Zoungas S et al. (46) Les données sont des événements (taux annuel)

Concernant le DT1, l'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a examiné si un traitement intensif visant à maintenir les concentrations de glucose dans le sang à un niveau proche de la normale pouvait diminuer la fréquence et la gravité de ces complications chez les patients DT1. Les patients ont été assignés de manière aléatoire à une thérapie intensive administrée soit avec une pompe à insuline externe, soit par trois injections d'insuline

quotidiennes ou plus et guidée par une surveillance fréquente de la glycémie, ou à une thérapie conventionnelle avec une ou deux injections d'insuline quotidiennes. Les patients ont été suivis pendant une moyenne de 6,5 ans, et l'apparition et la progression de la microalbuminurie et l'albuminurie ont été évaluées régulièrement. La thérapie intensive a réduit la fréquence de la microalbuminurie de 39 % (IC de 95 %, 21 à 52 %) et celle de l'albuminurie (excrétion urinaire d'albumine de  $\geq 300$  mg par 24 heures) de 54 % (IC de 95 %, 19 à 74 %) comparés à une thérapie conventionnelle (48).

### **III.2 Recommandations de prise en charge du diabète chez les patients insuffisants rénaux chronique**

#### **III.2.1 Consensus des experts de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes)**

L'ADA et l'EASD ont réuni en 2018 un groupe d'experts pour mettre à jour leurs recommandations antérieures, publiées en 2012 et 2015, sur la gestion du DT2 chez les adultes. Une évaluation systématique de la littérature depuis 2014 a permis de formuler de nouvelles recommandations. Le médicament de première intention reste la metformine pour les patients atteints de DT2 et d'IRC jusqu'à ce que celle-ci soit contre-indiquée ou mal tolérée. Si la cible d'HbA1c n'est pas atteinte on ajoutera à la metformine un inhibiteur SGLT2 dont il a été démontré qu'ils réduisaient la progression de l'IRC (en France seule la dapaglifozine est disponible à l'heure actuelle) ou, s'il est contre-indiqué ou non préféré, d'un agoniste du récepteur GLP-1 dont on a démontré qu'il réduisait la progression de l'IRC et avec un bénéfice CV établie. Dans le cas où malgré ce traitement la cible d'HbA1c n'est pas atteinte, les experts conseillent d'utiliser les molécules ayant démontrées une sécurité CV en mettant de côté les thiazolidinediones (classe thérapeutique retirée du marché en 2011, en France, pour raison de pharmacovigilance). Il s'agira donc d'utiliser de l'insuline basale, la dégludec ou la glargine ayant démontrées un bénéfice CV et les sulfonyles de deuxième génération qui ont un risque moindre de provoquer des hypoglycémies (glipizide, glibemclamide, gliclazide, glimépiride...) (49).

### **III.2.2 Prise de position de la Société Francophone du Diabète**

En 2019, la SFD a publié une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Ce texte se démarque des dernières recommandations en date émises par l'HAS en 2013. Ces dernières considèrent la metformine et les sulfonilurées mais également les inhibiteurs de la DPP4 comme les pierres angulaires de la prise en charge médicamenteuse, et intègrent les nouvelles classes thérapeutiques : Gliptine, analogues du GLP-1 et inhibiteurs du SGLT2. Les nouveaux arbres décisionnels proposés par la SFD sont très proches de ceux publiés par les sociétés américaines et européennes. La metformine reste maintenue ou introduite en première intention, le traitement de seconde ligne préférentiel sera selon le profil patient un sulfonilurées, un inhibiteur de la DPP4 (personne âgée) ou un inhibiteur du SGLT2 ayant apporté la preuve de son effet néphroprotecteur (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine) et CV. Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un analogue du GLP-1 ou un inhibiteur du SGLT2, leur maintien doit être envisagé (27).

Enfin, il est important de noter que les recommandations de l'ADA/EASD et celles de la SFD sont très proches.

### **III.2.3 Molécules concernées**

#### **III.2.3.1 Biguanides**

##### **III.2.3.1.1 Place dans la stratégie thérapeutique**

Le représentant de cette famille est la metformine. Elle est indiquée pour le traitement du DT2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez l'adulte ou l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

##### **III.2.3.1.2 Adaptation posologique à la fonction rénale**

La dose maximale journalière recommandée de metformine est de 3000 mg pour un patient normorénal et pour des valeurs de DFG supérieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En raison d'un risque accru de survenue d'acidose lactique, surtout s'il existe de façon concomitante une insuffisance hépatique et/ou une hypoxie tissulaire, elle a été longtemps contre-indiquée en dessous d'un DFG à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mais est maintenant réduite à 2000 mg pour des patients dont le DFG est compris entre 59 et 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et à 1000 mg pour des DFG compris entre 44 et 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cette complication potentiellement mortelle s'avère extrêmement rare chez les patients diabétiques, y compris sous metformine, et il existe aujourd'hui quantité de données soutenant l'utilisation prudente de la metformine en cas d'IRC modérée. Enfin, la metformine est contre-indiquée pour des valeurs de DFG en dessous de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. On retrouve les mêmes adaptations dans le consensus de l'ADA et de l'EASD. La fonction rénale doit toutefois être contrôlée tous les trois mois chez les patients à IRC modérée ou en cas de manifestations cliniques pouvant la perturber, notamment chez les sujets âgés (fièvre, diarrhées, vomissements, déshydratation, prescription d'un diurétique, d'un bloqueur du système rénine-angiotensine ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien). Il convient aussi de stopper momentanément la prise de metformine en cas de risque d'insuffisance rénale aiguë, notamment iatrogène (produit de contraste iodé : arrêt obligatoire, non plus avant, mais

seulement durant les 48 heures suivant l'administration). Il s'avère que ces recommandations ne sont pas suivies scrupuleusement par les cliniciens. En effet, une étude française a suivi des patients diabétiques de type 2 sous metformine pendant 3 ans. L'objectif était de décrire l'adaptation de la metformine selon la fonction rénale et son association à la mortalité. Au total 588 patients ont été inclus. Seuls 78,1% (IC 95% : 74,7-81,4) des patients ont vu leur dose adaptée à l'inclusion en fonction de leur fonction rénale. Au cours de la période de suivi de 3 ans, 42/588 patients sont décédés (aucun d'entre eux d'une acidose lactique). À l'inclusion, une posologie de metformine non adaptée à la fonction rénale selon les recommandations citées plus haut n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (RC 1,7 ; 95 % IC 0,6-5,0, p = 0,32) (50).

### **III.2.3.2 Sulfonylurées**

#### **III.2.3.2.1 Place dans la stratégie thérapeutique**

Les antidiabétiques oraux de la classe des sulfonylurées sont nombreux : glibenclamide, glipizide, glimépiride, gliclazide... Ils sont associés à la dose maximale tolérée de metformine et/ou d'autres antidiabétiques oraux en particulier chez les patients à faible risque d'hypoglycémie.

#### **III.2.3.2.2 Adaptation posologique à la fonction rénale**

Le risque d'hypoglycémie chez les patients diabétiques de type 2 avec IRC est accru du fait de l'élimination rénale de ces molécules (soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites dont certains sont actifs). Ils doivent être prescrits avec prudence en cas d'IRC modérée ou on envisagera une diminution de posologie. Dans ce cas, le glibenclamide et le glimépiride sont à éviter (ils ont des métabolites actifs éliminés par le rein), on préférera plutôt le gliclazide ou le glipizide. Lorsque le patient est atteint d'une IRC sévère ou terminale, les sulfonylurées sont contre-indiqués. Malgré tout, ces recommandations ne sont pas toujours suivies. En effet, une étude transversale, descriptive, multicentrique espagnole a analysé des dossiers médicaux auprès de tous les sujets atteints de DT2 qui ont fréquenté les centres de soins primaires relevant de l'Institut catalan de la santé en Catalogne en 2013 et qui ont été traités pharmacologiquement pour le DT2. Parmi 255 499 patients traités pharmacologiquement, 2014 souffraient

d'insuffisance rénale sévère ou terminale et 22,5 % d'entre eux (545 patients) étaient traités par un sulfonyluré (51). On retrouve sensiblement le même taux de prescriptions non adaptées à la fonction rénale qu'avec la metformine.

### **III.2.3.3 Inhibiteurs de la Dipeptyl peptidase 4**

#### **III.2.3.3.1 Place dans la stratégie thérapeutique**

Les inhibiteurs de la DPP4 sont aussi nombreux mais les deux principaux représentants sont la vildagliptine et la sitagliptine. Ils sont indiqués dans le traitement du DT2 en associations à la metformine et/ou d'autres antidiabétiques oraux. Ils sont très bien tolérés et provoquent peu d'hypoglycémies, ils ont une neutralité vis-à-vis de la prise de poids et ont démontré une protection CV.

#### **III.2.3.3.2 Adaptation posologique à la fonction rénale**

Bien qu'éliminé à 75 % par voie rénale, les inhibiteurs de la DPP4 peuvent être utilisés en toute sécurité chez les patients présentant une IRC, à condition d'adapter la posologie. La vildagliptine peut donc être administrée à demi-dose (50 mg/j) chez les sujets avec IRC modérée, sévère ou terminale. Concernant la sitagliptine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG au-dessus de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tandis qu'elle peut être administrée à demi-dose (50 mg/j) chez les patients avec DFG entre 45 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le danger avec cette molécule c'est sa prescription chez les patients présentant une IRC sévère ou terminale, y compris ceux nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale où la posologie maximale de sitagliptine est de 25 mg/j. En effet, ce dosage n'est pas disponible en France et les comprimés dosés à 50 mg ne sont pas sécables. On retrouve le même problème avec la saxagliptine qui peut être utilisée à demi-dose (2,5 mg/j) chez les patients présentant une IRC modérée ou sévère. Le dosage à 2,5 mg n'est pas commercialisé en France, sauf au sein d'une forme combinée avec 1000 mg de metformine, qui, de fait, ne peut être utilisée qu'en cas d'IRC modérée (à la dose de 1 comprimé par jour). La saxagliptine n'est

pas recommandée en cas d'IRC terminale requérant une hémodialyse. Une étude observationnelle et prospective a inclus 301 patients se présentant à une consultation externe avec une IRC, un DT2 et un traitement antidiabétique oral pendant une période de trois mois, de septembre 2014 à décembre 2014, dans quatre centres de consultation de néphrologie français. Cette étude a évalué les prescriptions d'antidiabétiques oraux, détaillé les doses des médicaments pour chaque sujet et leur adéquation avec les recommandations ci-dessus (52). La proportion de patients sous sitagliptine en dehors des recommandations citées plus haut variait de 62,9 % à 87,1 % selon la formule utilisée pour estimer le DFG. Pour la saxagliptine et la vildagliptine, c'est entre 50 et 100 % et 17,8 % (vildagliptine non influencée par la formule estimant le DFG) respectivement. Les praticiens spécialistes ont tendance à maintenir les personnes sous traitement à un faible DFG, en contradiction avec les directives.

### **III.2.3.4 Analogues du GLP-1**

#### **III.2.3.4.1 Place dans la stratégie thérapeutique**

Les analogues du GLP-1 ont montré une action néphroprotectrice dans plusieurs études faisant de cette classe un choix intéressant chez les diabétiques avec IRC. Dans l'étude LEADER, le liraglutide a montré une action néphroprotectrice en diminuant la progression de la protéinurie (53). Dans une analyse exploratoire de l'étude REWIND, le dulaglutide en injection hebdomadaire réduit la progression vers une macroalbuminurie (54). Les analogues du GLP-1 sont donc en première intention lorsque que l'HbA1c reste supérieure à l'objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et la monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation de maladie rénale chronique. Il faut privilégier les molécules ayant démontré un bénéfice CV ou rénale à savoir le dulaglutide et le liraglutide.

### **III.2.3.4.2 Adaptation posologique à la fonction rénale**

Les analogues du GLP-1 sont des grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale, ils peuvent donc être facilement utilisés en cas d'IRC. Cependant, l'exénatide est contre-indiqué lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et doit être utilisée avec prudence s'il se situe entre 30 et 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alors que l'usage de sa forme retard est contre-indiqué en-dessous de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de DFG. Le liraglutide, le sémaglutide et le dulaglutide peuvent être utilisés jusqu'à un DFG à 15ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **III.2.3.5 Les inhibiteurs du SGLT2**

#### **III.2.3.5.1 Place dans la stratégie thérapeutique**

Les inhibiteurs du SGLT2 sont la dernière la classe d'antidiabétique oraux à être commercialisé. Le dapaglifosine n'a été commercialisé en France que durant l'année 2020 alors que la dapagliflozine a été le premier inhibiteur du SGLT2 à être approuvé par l'agence européenne du médicament en 2011 et la canagliflozine par la Food and Drug Administration américaine en 2013, suivies, peu après, par l'empagliflozine. En effet, en ce qui concerne l'évaluation d'inhibiteurs du SGLT2, l'HAS avait émis un avis défavorable correspondant à une perte de chance, c'est à dire une augmentation du risque d'événements indésirables graves notamment d'amputation. La SFD avait un point de vue complètement différent sur l'interprétation de la perte de chance, elle voyait la non-commercialisation des inhibiteurs du SGLT2 plutôt comme une privation d'un gain potentiel, c'est-à-dire d'un gain cardiovasculaire et rénal bien démontré chez des patients atteints de DT2 à haut risque (55). Il a fallu donc attendre le 1<sup>er</sup> avril 2020 pour que l'HAS change d'avis et autorise la commercialisation du premier inhibiteur du SGLT2.

Les inhibiteurs du SGLT2 sont métabolisés au niveau hépatique par glucuroconjugaison en métabolites inactifs et l'élimination par voie rénale est faible de telle sorte que la pharmacocinétique n'est que peu altérée en cas d'insuffisance rénale. Cependant, ils perdent une partie de leur efficacité anti-hyperglycémiant en cas d'IRC du fait d'une moindre augmentation de la glucosurie lorsque le débit rénal diminue. Le canagliflozine, le dapagliflozine et l'empagliflozine ont démontré un effet positif sur la maladie rénale et

notamment sur la protéinurie, sur la perte de la filtration glomérulaire et sur la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou la mort d'origine rénale et cela dans trois grands essais CV (les études EMPA-REG OUTCOM, CANVAS et DECLARE-TIMI 58) (56–58). De ce fait les groupes d'experts proposent d'utiliser cette classe thérapeutique en première intention lorsque que l'HbA1c reste supérieure à l'objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et la monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation de maladie rénale chronique si le DFG le permet. On utilisera de préférence les trois molécules citées plus haut du fait de leur effet néphroprotecteur.

### **III.2.3.5.2 Adaptation posologique à la fonction rénale**

L'activité anti-hyperglycémiant des inhibiteurs du SGLT2 a été jugée insuffisante à partir d'une insuffisance rénale modérée. C'est la raison pour laquelle les inhibiteurs du SGLT2 ne sont pas recommandés chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Chez les patients déjà traités par inhibiteurs du SGLT2 et dont le DFG passe de façon persistante sous le seuil de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour, et celle d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg par jour. La canagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine doivent être arrêtés si, de façon persistante, le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ces seuils sont susceptibles d'être modifiés avec de nouvelles études qui sont en cours.

L'adaptation des antidiabétiques oraux à la fonction rénale est résumée dans la figure 7.

### **III.2.4 Impact du non-respect des recommandations**

Le non-respect de ces recommandations a un impact important tant du point de vue clinique de la maladie diabétique qu'économique. L'hypoglycémie est attribuée à une altération de la clairance rénale des ADO et à la diminution de la gluconéogenèse rénale, ce qui représente une préoccupation majeure dans la prise en charge des patients atteints de DT2 et des stades 3 à 5 d'IRC. Une étude rétrospective conduite aux Etats-Unis visait à examiner la conformité des prescriptions d'antidiabétiques oraux chez des diabétiques insuffisants rénaux stade 3 à 5 par

rapport aux recommandations et d'estimer l'impact clinique et économique du non-respect des recommandations. Parmi les 3300 patients inclus dans l'étude, 2454 (74,4%) avaient leur traitement non conforme aux recommandations. Ces patients avaient un risque plus élevé d'événements hypoglycémiques graves (HR = 1,35 ; 95 % IC : 1,10-1,67), étaient plus susceptibles d'être hospitalisés (OR= 1,27 ; 95 % IC : 1,02-1,57) et étaient moins susceptibles d'avoir un contrôle glycémique satisfaisant (définie par une HbA1c inférieure à 7,0%) (OR= 0,56, 95 % IC : 0,44-0,71). De plus, le coût annuel lié à la maladie était plus important pour les patients dont les traitements ne respectaient pas les recommandations avec une moyenne de 1 638 dollars dépensés en plus (p = 0,0048). Les meilleurs résultats cliniques et économiques étaient associés aux patients dont les traitements suivaient les recommandations soulignant l'importance d'un dépistage régulier de l'IRC chez les patients diabétiques et d'une planification minutieuse de la stratégie thérapeutique. Il est préconisé qu'un dépistage de l'IRC soit fait au moins annuellement chez le patient diabétique. La détection précoce de l'IRC permet au médecin d'ajuster le dosage si nécessaire et d'éviter de prescrire des ADO contre-indiqués, en particulier chez les patients atteints d'IRC aux stades 3 à 5 (59).

DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60-89 (IRC légère)	30-44 et 45-59 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
<u>Insuline</u>	■	■	■	■
<u>Exénatide</u>	■	■	■	■
<u>Exénatide retard</u>	■	■	■	■
<u>Liraglutide</u>	■	■	■	■
<u>Dulaglutide</u>	■	■	■	■
<u>Sémaglutide</u>	■	■	■	■
<u>Sitagliptine</u>	■	■	**	**
<u>Saxagliptine</u>	■	*	**	■
<u>Vildagliptine</u>	■	■	■	■
<u>Dapagliflozine</u>	■	■	■	■
<u>Empagliflozine</u>	■	■	■	■
<u>Canagliflozine</u>	■	■	■	■
<u>Ertugliflozine</u>	■	■	■	■
<u>Metformine</u>	■	■	■	■
<u>Acarbose</u>	■	■	■	■
<u>Répaglinide</u>	■	■	■	■
<u>Glimépiride</u>	■	■	■	■
<u>Gliclazide</u>	■	■	■	■

- Pas de réduction de la dose
- Pas d'initiation si DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mais maintien possible jusqu'à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, avec maintien ou réduction de la dose
- Réduction de la dose
- Non indiqué

\* Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine

\*\* Forme non commercialisée en France

Figure 7: Fonction rénale (DFG) et utilisation des anti-hyperglycémiant. D'après la SFD (27).

### **III.3 Risques liés au surdosage**

#### **III.3.1 Metformine et acidose lactique**

L'acidose lactique due à la metformine est définie par un pH sanguin inférieur à 7,37 et/ou un taux de lactate plasmatique supérieur à 4 mmol/l. C'est une complication rare mais potentiellement mortelle (taux de mortalité de 30 à 50 % (60)), avec un risque estimé de 1 à 15 pour 100 000 patients-années (60). L'acidose lactique associée à la metformine est supposée être déclenchée par des facteurs prédisposant tels que la septicémie ou une grave défaillance CV. Cependant, l'acidose lactique associée à la metformine, uniquement due à l'accumulation du médicament, a été considérée jusqu'à présent comme un événement rare et non associé à une quelconque létalité.

#### **III.3.2 Sulfamide hypoglycémiant, inhibiteurs de la DPP4 et hypoglycémie**

L'hypoglycémie est une préoccupation majeure pour les patients prenant des sulfonylurées. L'ampleur et la gravité de l'hypoglycémie induite par les sulfonylurées varient considérablement selon les études. Dans une étude observationnelle conduite au Royaume-Uni chez 33 243 patients utilisant des sulfonylurées (61), le risque annuel d'un premier diagnostic d'hypoglycémie associé à l'utilisation de sulfonylurées était de 1,8 % (1 800 pour 100 000 personnes-années) ; les formulations à action prolongée, l'insuffisance rénale, l'âge élevé et l'utilisation accidentelle de sulfonylurées étaient associés à un risque d'hypoglycémie plus élevé. Une étude allemande a comparé la fréquence de la survenue d'hypoglycémie chez des patients atteints de DT2 avec des inhibiteurs de la DPP -4 et des sulfonylurées. Les inhibiteurs de la DPP -4 étaient associés à un nombre plus faible d'arrêts de traitement et à une fréquence cinq fois plus faible d'hypoglycémies qu'avec les sulfonylurées. Le faible nombre absolu d'hypoglycémies est très probablement dû au fait que seuls les événements graves ont été documentés (62). Cependant, il convient de ne pas négliger cet effet indésirable avec cette classe d'antidiabétique oraux.

## **IV. Impact du pharmacien dans la prise en charge des personnes vivant avec le diabète**

### **IV.1 Optimisation de la prise en charge**

La prise en charge du patient diabétique est basée sur des objectifs de paramètres biochimiques tels que l'HbA1c, le LDL-cholestérol l'équilibre glycémique et tensionnel. Les maladies CV sont la première cause de mortalité chez les patients diabétiques, et le cholestérol LDL est un facteur de risque CV bien établi. Une des études conduites au CHU de Montpellier visait à évaluer le taux d'atteinte de l'objectif de cholestérol LDL chez des patients diabétiques à très haut risque CV traités par des statines, et à identifier les facteurs prédictifs de non-atteinte de l'objectif dans cette population. Les auteurs concluent que la prise en charge de la dyslipidémie est sous-optimale, même chez les patients diabétiques à très haut risque sous statines. Le traitement hypolipidémiant devrait être intensifié, en particulier chez les patients diabétiques à très haut risque dont les femmes ou les patients en prévention CV primaire (63). Impliquer le pharmacien hospitalier dans le suivi thérapeutique des patients serait une des solutions pour optimiser la prise en charge.

D'autres études ont démontré l'impact du pharmacien dans une équipe pluridisciplinaire. Un essai contrôlé randomisé en aveugle a été conduit dans des cliniques de soins primaires à Edmonton, au Canada afin d'évaluer l'effet de l'ajout de pharmaciens aux équipes de soins primaires sur la gestion de l'HTA et d'autres facteurs de risque CV chez des patients atteints de DT2. Les pharmaciens ont procédé à des évaluations de médicaments, à des examens physiques et à une brève anamnèse des patients, et ont fourni des recommandations conformes aux lignes directrices afin d'optimiser la gestion des médicaments. Les patients témoins ont reçu les soins habituels. Le résultat principal était une diminution de plus de 10% de la pression artérielle systolique à 1 an. Un nombre nettement plus important de patients atteints de DT2 ont obtenu un meilleur contrôle de leur pression artérielle lorsque des pharmaciens ont été ajoutés aux équipes de soins primaires, ce qui suggère que les pharmaciens peuvent apporter une contribution importante aux soins primaires de ces patients (64).

## IV.2 Rôle du pharmacien en pharmacie clinique

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients est en effet en plein essor depuis de nombreuses années aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Autrefois cantonné à la Pharmacie à Usage Intérieur et effectuant seulement la dispensation des médicaments, le pharmacien hospitalier a trouvé sa place dans les services de soins des hôpitaux et cliniques de France et participe désormais à la prise en charge thérapeutique, notamment en ce qui concerne le choix des molécules. Le pharmacien hospitalier devient dès lors pharmacien clinicien et a un rôle de conseil auprès du médecin prescripteur et de l'ensemble de l'équipe médicale.

Cet exercice de la pharmacie est la conséquence de procès intentés à l'encontre des médecins en raison d'un certain nombre d'erreurs thérapeutiques, notamment iatrogènes. Une équipe américaine avait déjà pu en 1993 démontrer l'efficacité du pharmacien dans ce domaine. L'étude avait été réalisée dans deux unités de soins intensifs du Massachusetts General Hospital, un grand hôpital. Le taux d'ordonnances avec une erreur médicamenteuse évitable a diminué de 66 %, passant de 10,4 pour 1 000 jours-patients (IC à 95 %: 7-14) avant l'intervention à 3,5 (IC à 95 %, :1-5 ;  $P < 0,001$ ) après l'intervention. Dans l'unité de contrôle, le taux est resté pratiquement inchangé au cours des mêmes périodes : 10,9 (IC à 95%, 6-16) et 12,4 (IC à 95%, 8-17) pour 1000 jours-patients (65).

La Société française de pharmacie clinique (SFPC) a donné en 2016 une nouvelle définition de la pharmacie clinique : « *La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants.* » (66).

## IV.3 Lutte contre les erreurs médicamenteuses

Les activités de pharmacie clinique en unité de soins comprennent la présence aux visites et aux réunions de service, au cours desquelles le pharmacien est appelé à donner un avis relatif aux questions du circuit du médicament notamment.

Une des autres activités importantes du pharmacien présent en service de soin est la conciliation médicamenteuse d'entrée et de sortie. La loi Hôpital Patient Santé et Territoire (HPST) de 2009 en décrit les principes. L'HAS l'a définie en Mars 2015 comme « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations comme sur une coordination professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses. Elle favorise la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts » (67).

La conciliation médicamenteuse d'entrée permet de comparer la prescription obtenue à l'admission du patient dans l'établissement de santé à un Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO), pouvant mettre en évidence des Divergences Non Intentionnelles (DNI) ou intentionnelles et permettant leur éventuelle correction si cela est nécessaire.

Le projet « High 5's » vise à réduire significativement et de manière pérenne cinq problèmes de sécurité relatifs aux personnes hospitalisées. Ces cinq points sont : la concentration des médicaments injectables, l'utilisation de la bonne procédure au bon site opératoire, l'exactitude des ordonnances aux points de transition dans le processus de soins, les erreurs de communication au cours du transfert du patient et la lutte contre les infections associées aux soins.

Ce projet concernait à l'origine cinq pays, pour une durée de cinq ans. Il a été établi par l'OMS en 2007. L'objectif est de mettre en œuvre et évaluer l'impact d'un « Standard Operating Protocol » (68). Ces instructions guident les professionnels de santé dans la mise en place d'un processus défini de prise en charge spécifique du patient de manière légitime et quantifiable. La France s'est engagée dans ce projet depuis 2009.

Plusieurs études ont été menées au CHU de Montpellier visant à évaluer l'impact des erreurs médicamenteuses décelées par la conciliation médicamenteuse sur la morbi-mortalité des patients.

Une étude observationnelle prospective a été menée au département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition sur 904 patients dont 671 (74,2 %) atteints de diabète. L'intervention des pharmaciens cliniciens a permis de corriger 378 erreurs médicamenteuses chez 25,8% des patients avant qu'ils ne causent des dommages (69–71).

#### **IV.4 Exemple au CHU de Montpellier : intégration d'une équipe pharmaceutique dans l'unité de soin nutrition-diabète**

La pharmacie clinique est présente dans l'unité de soin de Nutrition-Diabète du Professeur Antoine Avignon au CHU de Montpellier depuis Novembre 2012.

Un interne en pharmacie est présent à temps plein dans le service. Il est encadré par un pharmacien sénior qui est présent à la Pharmacie à Usage Intérieur de Lapeyronie – Arnaud de Villeneuve. L'interne participe aux visites de l'équipe médicale, à la validation des prescriptions informatisées pour les patients hospitalisés en secteur d'Hospitalisation Conventionnelle et en Hospitalisation de Semaine. La conciliation médicamenteuse d'entrée a été mise en place en 2013 et celle de sortie un an plus tard. Elles sont effectuées par l'interne en pharmacie et les étudiants présents dans le service en Hospitalisation Complète (HC) et de semaine (HS).

Un questionnaire visant à détecter les patients sujets aux hypoglycémies et nécessitant une éducation thérapeutique fut mis en place en 2014. Ce questionnaire permet de déterminer les connaissances des patients relatives au risque d'hypoglycémie, à l'attitude à avoir en cas de survenue d'une hypoglycémie et oriente alors les soignants dans la prise en charge du patient, en fonction de l'état actuel de ses connaissances relatives au risque d'hypoglycémies. Au cours de la même année, se sont développés les Plans de Prise Médicamenteux remis aux patients afin d'accroître leurs connaissances vis-à-vis de leur traitement. La conciliation médicamenteuse de sortie est réalisée le vendredi matin en HS en même temps que la réunion du service pour être directement en relation avec l'équipe médicale et permettre de signaler en temps réel les divergences aux médecins prescripteurs.

Enfin, depuis janvier 2017, il a été mis en place un entretien pharmaceutique standardisé destiné aux personnes atteintes de diabète, visant à mesurer la connaissance qu'elles ont de leur maladie (suivi thérapeutique, traitement...)

A ce jour, ces activités sont poursuivies par les internes en pharmacie effectuant un semestre dans ce service de soins.

Au CHU de Montpellier, des questionnaires pharmaceutiques (BMO, conciliation médicamenteuse, synthèse pharmaceutique) sur notre DPI (DxCare) ont été développés. Depuis janvier 2016, ces questionnaires sont fonctionnels et utilisés par l'ensemble des étudiants, internes et pharmaciens réalisant ces activités de pharmacie clinique, soit 20 unités de soins. Ceci a permis d'améliorer le recueil de données en uniformisant les pratiques et centralise dans une base commune l'ensemble des données collectées (clinique, thérapeutique et biologique). L'analyse de l'ensemble des données collectées est également facilitée et sécurisée par la réalisation de requêtes informatiques standardisées. Depuis janvier 2016, 40 638 patients ont bénéficié d'un bilan médicamenteux d'entrée et 16 908 patients d'une conciliation médicamenteuse d'entrée et 5 824 de sortie. Au total, 6 402 erreurs médicamenteuses chez 3 142 patients ont été mises en évidence.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons réalisé sur notre base de données une analyse sur 2071 personnes diabétiques traités pharmacologiquement et évaluant le respect des recommandations d'adaptation de doses des antidiabétiques à la fonction rénale. Ce travail est présenté sous la forme d'un article scientifique.

## V. Article

### **Compliance with glucose-lowering therapies prescription recommendations according to renal function: real life study in inpatients**

**Laura Lohan<sup>1,2</sup>, Thibault Manson<sup>1\*</sup>, Florence Galtier<sup>3\*</sup>, Thibault Murat<sup>4</sup>, Audrey Castet-Nicolas<sup>1</sup>, Delinger Faure<sup>1</sup>, Chapet Nicolas<sup>1</sup>, Florence Leclercq<sup>5</sup>, Jean Luc Pasquié<sup>2,5</sup>, François Roubille<sup>2,5</sup>, Camille Roubille<sup>2,6</sup>, Hubert Blain<sup>7</sup>, Philippe Guilpain<sup>8</sup>, Antoine Avignon<sup>2,3</sup>, Ariane Sultan<sup>2,3#</sup>, Cyril Breuker<sup>1,2#</sup>**

<sup>1</sup>Clinical Pharmacy Department, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France.

<sup>2</sup>PhyMedExp, Univ Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

<sup>3</sup>Endocrinology-Diabetology-Nutrition Department, Univ Montpellier, Montpellier, France.

<sup>4</sup>Clinical Research and Epidemiology Unit, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France

<sup>5</sup>Cardiology Department, CHU de Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France.

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Montpellier University Hospital, 34295, Montpellier, France

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine and Geriatrics, Univ Montpellier, Montpellier, France

<sup>8</sup>Internal Medicine and Multi-organic Diseases Department, Univ Montpellier, Montpellier, France.

\* These authors contributed equally to this work.

# These authors contributed equally to this work

**Corresponding author:** Cyril Breuker, Clinical Pharmacy Department, University Hospital, Montpellier, 191 avenue du doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier, France (telephon number +33467338562 ; e-mail [c-breuker@chu-montpellier.fr](mailto:c-breuker@chu-montpellier.fr))

## Cover letter

Cyril

Breuker

Clinical Pharmacy Department,  
University Hospital of Montpellier  
191 av. du doyen Gaston Giraud,  
34295 Montpellier, France

[c-breuker@chu-montpellier.fr](mailto:c-breuker@chu-montpellier.fr)

Editor-in-Chief, Journal of patient safety

September, 8<sup>th</sup>, 2020

Please find enclosed our original article entitled “*Compliance with glucose-lowering therapies prescription recommendations according to renal function: real life study in inpatients*”, that we would like to submit for publication in Journal of Patient Safety.

This article reports the results of an ancillary study of a research on Drug Related Problem Detected in Inpatient (DRPINPAT study, ClinicalTrials.gov NCT03476733). For this ancillary study, we analysed a cohort of patients with diabetes and treated with glucose lowering drugs (n=2,071).

The aim of the present study was to assess adherence to prescription recommendations for glucose-lowering drugs (integrating molecules and dosages) according to renal function, at hospital admission in diabetic subjects.

Our study highlights that in patients with diabetes and treated by glucose-lowering drugs, at admission in various medical units (5 internal medicine units including one specialized in geriatrics, 2 endocrinology units, 3 cardiology units), 13.2 % were receiving either contraindicated or excessive dose of glucose lowering treatment according to their renal function. This risk was particularly important for metformin (19.0%), DPP-4 inhibitor (15.0%) and sulfonylureas (6.3%). The strengths of our study are (i) to have included patients within several clinical settings, with a broad age range, and with all stages of kidney dysfunction, and (ii) to have analyzed all glucose-lowering molecules and dosages.

We demonstrated that (i) there is an important lack in CKD monitoring in diabetic patients, even among inpatients, and (ii) the burden of inappropriate prescription is high in diabetic patients with GFR below 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Considering the high number of patients receiving these medications, this could lead to significantly high health costs associated with adverse effects.

That is why we believe that our study is of interest for Journal of Patient Safety.

This study was approved by the Institutional Review Board of the University Hospital of Montpellier (Comité Local d’Ethique Recherche).

This work has not been published previously, and it is not under consideration for publication elsewhere. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. All authors’ meets requirements as stated in the Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals and approve its publication in your journal and have no conflict of interest.

Yours sincerely,

**Abstract:**

**Background:** Renal failure is a contraindication to some glucose-lowering drugs and requires dosage adjustments for others, in particular biguanide, sulfonylureas and DPP-4 inhibitors. Our objective was to assess adherence to prescription recommendations for glucose-lowering drugs according to renal function in diabetic subjects admitted to hospital.

**Methods:** This prospective cohort study was carried out in a university hospital from January 2016 to December 2017 in 10 medical units. Socio-demographic data, and drug data were collected at the hospital admission during medication reconciliation process. Glomerular filtration rate (GFR, CKD-EPI) was determined by averaging all measurements performed during hospitalization. Glucose-lowering drugs dosages were analyzed according to recommendations of learned societies. Dosages were classified as appropriate, excessive and contraindicated.

**Results:** In total, 2,071 diabetic patients (mean age  $71.0 \pm 13.9$  years old, HbA1c 7.8%, with an average of  $9.6 \pm 4.0$  lines of treatments) were analyzed. Among them, 13.4%, 15.1%, 18.3% and 53.3% had respectively a GFR  $<30$ , 30-44, 45-60 and  $>60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Non-appropriate oral glucose-lowering treatment were found in 273 (13.2%) patients including 53 (2,6%) with contraindication. Concerned treatments were biguanide (19.0%), DPP-4 inhibitors (15.0%), sulfonylureas (6.3%) and glinide (4.1%). In multivariable analysis, receiving an excessive dose was associated with younger age for biguanide, with insulin treatment for sulfonylureas, lower GFR value and non-insulin treatment for DPP-4 inhibitors.

**Conclusion:** We showed that the burden of inappropriate prescription is important in diabetic patients. Considering the high number of patients receiving these medications, this could lead to significantly high health costs associated with adverse effects.

## **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Key words:** Diabetes mellitus - chronic kidney disease - glucose-lowering drugs - prescription guidelines

## **Introduction**

Diabetes mellitus is the leading cause of chronic kidney disease (CKD), and it is estimated that more than 20 and up to 40% of diabetic patients (all types of diabetes included) will develop a CKD. Regarding side effects of anti-diabetic treatment, CKD increases the risk of metformin-associated lactic acidosis and of hypoglycemia induced by insulin-secreting drugs when kidneys are involved in their metabolism.

International therapeutic guidelines have evolved over time to take into account both new glucose-lowering therapies classes now available and new knowledge about side effects. Until recently, most guidelines did not recommend metformin in patients with moderate-to-severe CKD. In 2016, for CKD stages 3A and 3B, the contraindication was replaced by dose adjustments and GFR monitoring, according to both the European Medicines Agency and the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Regarding sulfonylureas, most international guidelines contraindicate them in severe CKD and recommend prescription caution in moderate CKD notably due to an increased risk of hypoglycemia. Glipizide, glimepiride, and gliclazide could have a lower risk for hypoglycaemia compared with other sulfonylureas. DPP-4 inhibitors are also largely excreted by kidneys, and their dose must be adapted to GFR level.

However, little is known about how the guidelines are implemented in general practice. Studies that analyzed the use of glucose-lowering drug according to kidney function focused on specific population such as outpatients, older or non-institutionalized patients. Moreover, as most of these studies analyzed antidiabetic agents as therapeutic classes and not as specific drugs, specific molecules and doses are not taken into account.

Therefore, the aim of the present study was to assess adherence to prescription recommendations for glucose-lowering drugs (integrating molecules and dosages) according to renal function, at hospital admission in diabetic subjects.

## **Methods**

### ***Study design, setting and participant***

This prospective cohort study was conducted over a 2-year period from January 2016 to December 2017 in the University Hospital of Montpellier – France. Participation in this study was proposed by clinical pharmacists to all adult patients (>18 years) admitted in 10 medical units (5 internal medicine units including one specialized in geriatrics, 2 endocrinology units, 3 cardiology units), regardless the cause for admission. This study is an ancillary study of Incidence and Risk Factor of Drug Related Problem Detected in Inpatient study (DRPINPAT study, ClinicalTrials.gov NCT03476733). Our study follows the World Medical Association's Declaration of Helsinki and was approved by our Hospital Institutional Review Board.

### ***Medication history cohort design***

At admission, a pharmaceutical team, including a senior pharmacist and/or a resident and pharmacy students, conducted a medication reconciliation process within 24 hours of admission or on the first working day following admission in the unit. The medication reconciliation process was conducted according to a validated protocol previously described. Briefly, the Best Possible Medication History (BPMH) corresponding to the list of all medications taken by the patient, including prescription medication and over-the-counter drugs, has to be based on at least 3 sources of information.

### ***Data collection***

Data included demographic (age, gender), anthropometric, clinical and biological information (glomerular filtration rate, HbA1c), retrieved from the medical record and medications taken the day before hospitalization (names and daily doses) through the medication reconciliation process. Glomerular filtration rate was calculated according to the CKD-EPI formula and by averaging all the measurement performed during hospitalization, thus was expressed in ml/min/1.73m<sup>2</sup>. In case of kidney function with GFR < 30 ml/min, either a previous record of creatinine dosage or a previous diagnosis of chronic renal failure were looked for in the medical record. For HbA1c, either dosages performed during the inpatient stay or values obtained in the past 6 months at the same site were used. All dosages (GFR and HbA1c) were performed in the same laboratory in Montpellier University Hospital. Diabetes medication daily doses

(biguanide, sulfonylureas, glinide, GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors) were classified into three categories: appropriate doses, excessive dose, or contraindication (use is not recommended). For each drug, the CKD-appropriate dose or contraindication were based on manufacturer's labelling and recommendations of learned societies , which are summarized in Table 1.

**Table 1: Guidelines of adjustments in diabetes treatment according to renal function**

---

Class	Drug	Contraindication (GFR mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Dose adjustment (GFR mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
Biguanide	Metformin	<30	≥30-<60
Sulfonylureas	Glimepiride	<30	≥30-<60
	Gliclazide	<30	None
	Glibenclamide	<30	≥30-<60
Glinide	Repaglinide	None	<30
DPP-4 inhibitor	Vildagliptin	None	<60
	Sitagliptin	None	< 60
	Saxagliptin	<15	≥15-< 60
GLP-1 agonist	Dulaglutide	<15	None
	Liraglutide	<15	None
	Exenatide	<30	≥30-<60

GFR, Glomerular Filtration Rate.

### ***Statistical analysis***

Patients' characteristics and type of medication were described with proportions for categorical variables and with means  $\pm$  standard deviations (SD) for quantitative variables. These characteristics were compared between appropriate and non-appropriate (excessive dose and contraindication) dose for biguanide, sulfonylureas and DPP-4 inhibitor and according to GFR with the Student t-test or the Mann-Whiney U-test for continuous variables, and with Chi square or Fisher exact test for categorical variables.

Factors associated with excessive dose for biguanide, sulfonylureas (patients with GFR between 30 and 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) and DPP-4 inhibitors (patients with GFR below 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) were first analyzed using the Student t-test or the Mann-Whiney U-test for continuous variables, and with Chi square or Fisher exact test for categorical variables. We then assessed these association using univariate and multivariable logistic regression analysis. Variables entered in the multivariable model were those with a p-value <0.2 in univariate analysis. Only those factors with multivariable p-value <0.1 were finally retained in the model using a backward stepwise selection procedure.

Statistical analyses were performed at the conventional two-tailed  $\alpha$  level of 0.05 using SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

### **Results**

In total 8,086 patients were evaluated, 2,089 (25.8%) received glucose-lowering treatment at admission. Among them 2,071 (99 % of those receiving a glucose-lowering treatment) had an available evaluation of glomerular filtration rate (GFR) and were included in our study cohort (Figure 1). The median number of GFR measurements per patient used to assess renal function was 3 [1-7] and median standard deviation was 4.6 ml/min/1,37m<sup>2</sup> [2.5-4.8]. In total 526 (25%) patients have only one measurement of GFR including 365 (69%) patients hospitalized in a weekly planned hospitalization unit and hospitalized for evaluation of disease. Mean age was 71.0 years (SD 13.9), 59.4% were men and 13.4% had a GFR < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Table 2 describes the characteristics of the study population according to their GFR. Altered renal function was associated with increasing age and higher number of treatments at home (Table

2). A majority of patients received either 1 (39.8%) or 2 (36.9%) glucose-lowering drugs including insulin.

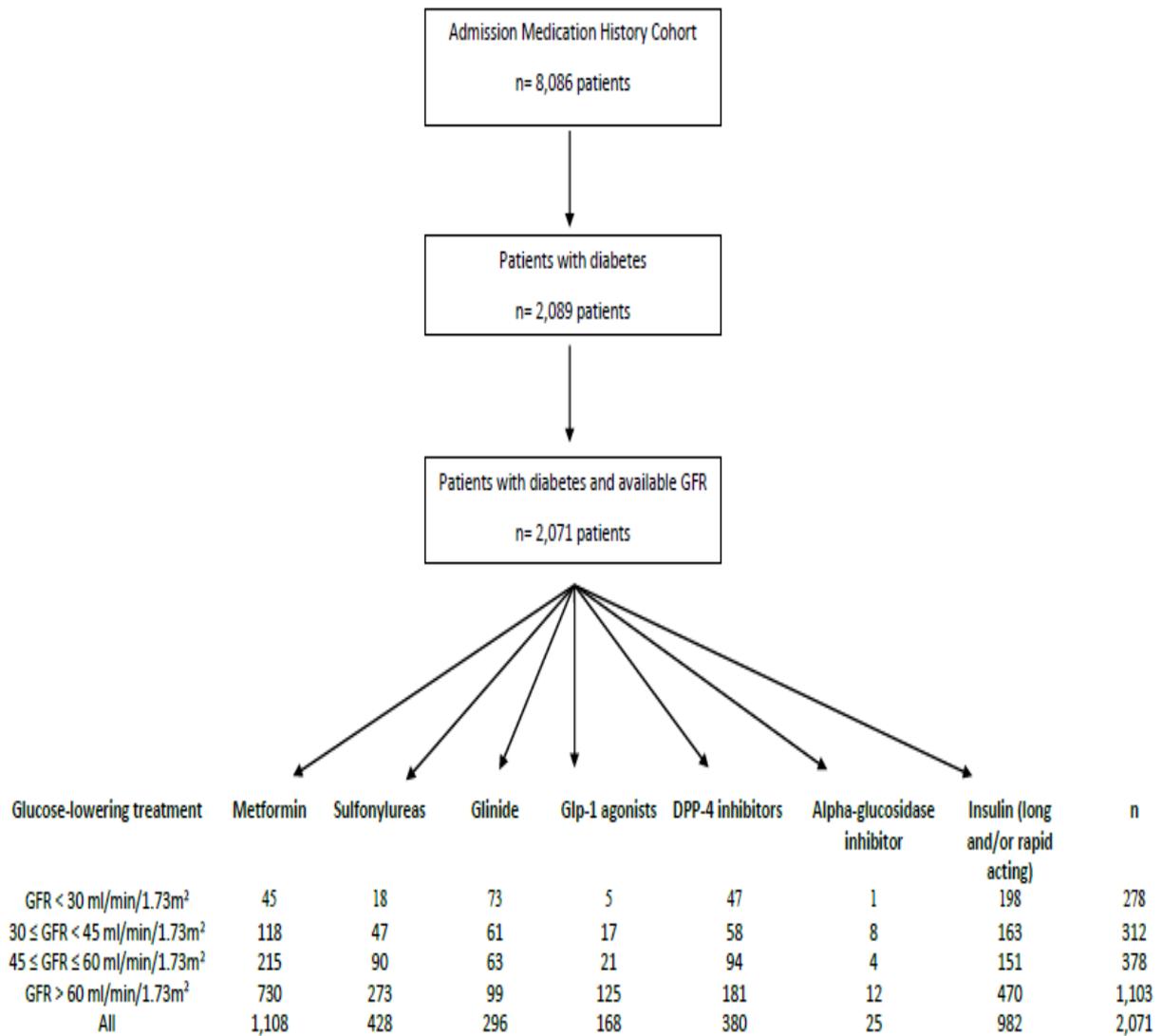


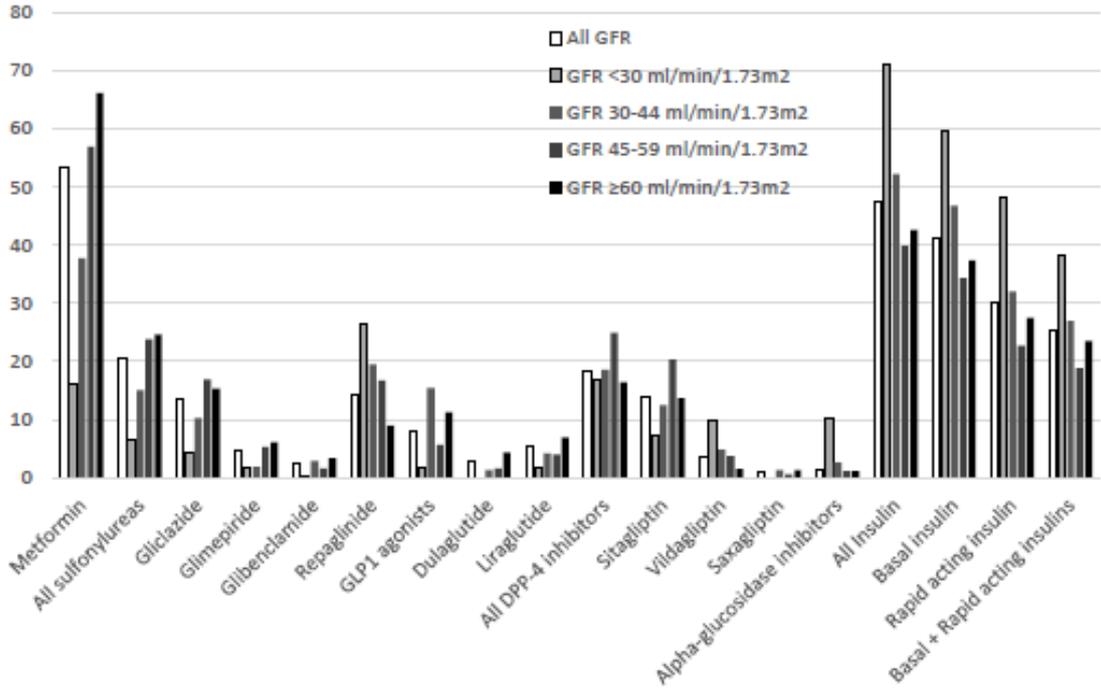
Figure 1: Flowchart of the study population. Data are n. GFR, Glomerular Filtration Rate; DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; GLP1, Glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

**Table 2: Characteristics of the study population according to glomerular filtration rate**

<b>GFR categories</b>	<b>All</b>	<b>&lt;30</b>	<b>30-44</b>	<b>45-60</b>	<b>&gt;60</b>	<b>p</b>
(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )						
N (%)	2,071 (100)	278 (13.4)	312 (15.1)	378 (18.3)	1103 (53.3)	
Age (years)	71.0 ± 13.9	78.2 ± 11.6	77.2 ± 10.2	75.2 ± 10.5	65.9 ± 14.3	<0.0001
% male	59.4	50.7	57.7	60.9	61.6	0.009
HbA1c (%)*	7.8 ± 1.6	7.4 ± 1.1	7.5 ± 1.4	7.4 ± 1.4	8.0 ± 1.8	<0.0001
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	63.2 ± 27.4	20.2 ± 6.9	37.8 ± 4.3	52.4 ± 4.5	84.9 ± 15.0	<0.0001
Admission units						<0.0001
Internal medicine and geriatrics (%)	24.5	35.6	28.2	27.0	19.8	
Endocrinology-nutrition (%)	22.0	7.2	7.1	12.7	33.1	
Cardiology (%)	53.5	57.2	64.7	60.3	47.1	
Number of treatments at admission	9.6 ± 4.0	11.5 ± 3.9	10.8 ± 3.5	9.9 ± 3.5	8.6 ± 4.0	<0.001
Number of glucose lowering treatments at admission						<0.0001
1 (%)	39.8	33.8	41.3	42.9	39.8	
2 (%)	36.9	51.4	42.9	34.1	32.5	
3 (%)	16.9	13.7	10.9	16.4	19.6	
≥ 4 (%)	6.4	1.1	4.8	6.6	8.1	

Data are the mean ± SD, or %; HbA1c, Hemoglobin A1c; GRF, Glomerular Filtration Rate. \* 661 missing data

Glucose-lowering treatments according to GFR are presented in Figure 2 (types) and Table 3 (doses). Biguanide and sulfonylureas were more frequently used in patients with normal renal function whereas glinide and insulin were more frequent when renal function was impaired (Figure 2). Among metformin-treated patients, daily doses were not different across GFR categories (Table 3).



**Figure 2 : Pourcentage of patients receiving each glucose-lowering treatment according to glomerular filtration rate (GFR) at admission. Categories sizes are as follows: All GFR, 2,071 patients; GFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 278 patients; GFR 30-40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 312 patients; GFR 45-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 378 patients; GFR >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 1,103 patients.**

**Table 3: Daily doses of glucose-lowering treatments according to glomerular filtration rate**

GFR categories (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	GFR categories				
	All	<30	30-44	45-60	>60
N	2,071	278	312	378	1,103
Metformin	1,725 ± 780	1,646 ± 780	1,603 ± 783	1,636 ± 794	1,779 ± 774
Gliclazide	75.3 ± 36.0	65.0 ± 30.9	62.8 ± 33.5	76.9 ± 37.4	77.8 ± 35.9
Glimepiride	3.9 ± 1.7	3.4 ± 0.9	3.3 ± 2.3	3.9 ± 1.8	3.9 ± 1.7
Glibenclamide	9.8 ± 5.0	15.0 ± 0	7.1 ± 4.7	9.6 ± 4.6	10.3 ± 5.0
Repaglinide	4.4 ± 3.5	4.9 ± 3.8	3.9 ± 3.1	4.4 ± 3.7	4.2 ± 3.3
Sitagliptin	91.4 ± 22.8	63.7 ± 25.0	85.9 ± 30.2	94.2 ± 16.2	83.0 ± 20.6
Vildagliptin	64.6 ± 27.1	21.7 ± 6.8	36.5 ± 4.0	51.9 ± 4.9	73.0 ± 13.2
Saxagliptin	5.0 ± 0	-	5.0 ± 0	5.0 ± 0	5.0 ± 0
Dulaglutide	1.5 ± 0.2	-	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.1
Liraglutide	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.4

Data are the mean ± SD; all doses are indicated in mg/day. GFR, glomerular filtration rate

***Non-appropriate prescription of glucose-lowering treatment according to glomerular filtration rate***

In total, 273 (13.2%) patients had at least one non-appropriate oral glucose-lowering treatment prescription, including 230 (11.1%) with excessive doses and 53 (2.6%) with contraindication. All classes were concerned: biguanide (15.0% excessive doses and 4.0% contraindicated), DPP-4 inhibitors (15.0% excessive doses), sulfonylureas (2.1% excessive doses and 4.2% contraindicated) and glinide (4.1% excessive doses). In addition, the proportion of subjects with inappropriate dose increased with the severity of renal impairment (Table 4). No overdosages were observed in patients with a GFR >60.

**Table 4: Non appropriate prescription (excessive dose and contraindication) of glucose-lowering treatment according to glomerular filtration rate categories**

GFR categories	All	<30	30-44	45-60	>60
(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )					
Biguanide	211/1108 (19.0)	45/45 (100)	58/118 (49.2)	108/215 (50.3)	0/730 (0)
Sulfonylureas	27/427 (6.3)	18/18 (100)	2/47 (4.3)	7/90 (7.8)	0 /273 (0)
Glinide	12/296 (4.1)	12/73 (16.4)	0/61 (0)	0/63 (0)	0/99 (0)
GLP1 agonists	0/168 (0)	0/5 (0)	0/17 (0)	0/21 (0)	0/125 (0)
DPP-4 inhibitors	57/380 (15.0)	21/47 (44.7)	31/58 (53.4)	5/94 (5.3)	0/181 (0)

Data are presented as n/category size (%)

GFR, glomerular filtration rate; DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; GLP1, Glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

We looked for a previous documentation of chronic renal disease in the 53 patients with a contraindicated treatment (35 biguanide, 8 sulfonylureas and 10 both biguanide and sulfonylureas). Severe chronic renal failure (GFR <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) was clearly documented in 27 of them (51 %), while chronic renal failure without a recent GFR estimation was recorded for 6 (11.3%) patients. Worsening of chronic renal failure (between 30 and 45 before

hospitalization) compared to the last available assessment available was noted for 17 (32.1%) patients. One patient did not have chronic renal failure prior to hospitalization, and his low GFR was due to an acute renal failure following chemotherapy treatment. No data on pre-existing renal failure was available for 2 patients. Analysis of other chronic treatments in these 53 patients showed that 45 (84.9%) of them were also being treated with at least one nephrotoxic drug (angiotensin-converting-enzyme inhibitor, diuretic, angiotensin-2 receptor antagonist...). A venous lactate acid assay was available for 19/45 (42.2%) metformin-treated patients with a contraindication, 9 patients had increased plasma lactate concentrations including 4 with values above 5 mmol/L.

#### ***Variables associated with excessive daily dose of glucose-lowering treatment (Table 5)***

For biguanide and sulfonylureas, in the sub-group of patients requiring dose adjustments (GFR between 30 and 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), the daily dose was excessive among 49.8% and 7% of the patients, respectively.

For DPP-4 inhibitors, in the sub-group of patients requiring dose adjustments (GFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), 28.6% have excessive daily dose. In these three subgroups of patients, there were no contraindicated treatments. Patients with an excessive dose of biguanide were more often men, younger, with higher level of HbA1c and received a higher number of glucose-lowering medications. Patients with excessive dose of sulfonylureas were more frequently co-treated with insulin, notably basal insulin and received a higher number of glucose-lowering medications. Patients with excessive dose of DPP-4 inhibitors have a lower GFR value. As presented in Table 6, multivariable analysis showed that lower age value was associated with the risk of receiving an excessive daily dose of biguanide. For sulfonylureas, insulin treatment was associated with the risk of receiving an excessive daily dose. Lower GFR value and non-insulin treatment were associated with an excessive dose of DPP-4 inhibitors.

**Table 5: Characteristics of the study population according to dose appropriateness (excessive dose) in patients with GFR between 30 and 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> for Biguanide and Sulfonylureas and with GFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> for DPP-4 inhibitors at admission**

	Biguanide (n=333)			Sulfonylureas (n=137)			DPP-4 inhibitors (n=199)		
	Appropriate (n=167)	Excessive (n=166)	p	Appropriate (n=128)	Excessive (n=9)	p	Appropriate (n=142)	Excessive (n=57)	p
Age (years)	75.9 (±10.7)	73.2 (±9.9)	0.011	77.1 (±10.2)	72.0 (±7.9)	0.089	77.1 (±10.4)	78.5 (±9.0)	0.47
Gender - Male	56.3	69.3	0.014	65.6	44.4	0.28	63.4	68.4	0.50
HbA1c (%)	7.1 (±1.2)	7.51 (±1.4)	0.033	7.4 (±1.5)	8.5 (±1.8)	0.103	7.3 (±1.2)	7.4 (±1.6)	0.84
GFR	47.3 (±8.4)	48.0 (±7.8)	0.50	47.8 (±8.1)	49.4 (±6.5)	0.65	43.8 (±12.8)	33.8 (±10.1)	<0.0001
Units			0.15			0.016			0.50
Internal medicine/geriatrics	33.5	24.1		30.5	11.1		31.7	24.6	
Endocrinology-nutrition	10.8	10.8		9.4	44.4		9.2	5.3	
Cardiology	55.7	65.1		60.2	44.4		59.2	70.2	
Number of treatments	10.1 (±3.3)	9.9 (±3.5)	0.65	10.1 (±3.3)	10.8 (±2.2)	0.56	10.8 (±3.6)	10.6 (±3.9)	0.65
Number of Glucose lowering treatments at home			0.015			0.0085			0.1168
1	46.7	30.1		32.8	0.0		12.7	24.6	
2	26.9	36.7		39.1	22.2		37.3	38.6	
3	18.0	19.9		15.6	44.4		35.2	29.8	
≥4	8.4	13.2		12.5	33.3		14.8	7.0	
Insulin treatment - Yes	23.3	30.7	0.13	18.7	66.7	0.004	40.1	26.3	0.067
Basal insulin	19.8	25.9	0.18	16.4	66.7	0.002	35.2	22.8	0.089
Prandial insulin	9.6	13.2	0.29	3.9	11.1	0.34	17.6	8.8	0.11

Data are presented as mean± SD, or %; HbA1c, Hemoglobin A1c; GRF, Glomerular Filtration Rate; DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4

**Table 6: Multivariate analysis of variables associated with excessive daily dose of biguanide, sulfonylureas or DPP-4 inhibitors**

	Biguanide		Sulfonylureas		DPP-4 inhibitor	
	OR IC95%	P	OR IC95%	P	OR IC95%	P
Age	0.96(0.93-0.99)	0.007	1.08 (0.08-14.13)	0.95	-	-
Gender – Female vs Male	0.80 (0.44-1.44)	0.46	-	-	-	-
HbA1c	1.2 (0.91-1.49)	0.23	3.30 (0.37-29.24)	0.28	-	-
GFR	-	-	-	-	0.93 (0.90-0.96)	<0.0001
Internal medicine/geriatrics vs Cardiology units	0.56 (0.30-1.05)	0.07	1.01 (0.94-1.10)	0.72	-	-
Endocrinology-nutrition vs Cardiology units	0.46 (0.19-1.14)	0.093	1.23 ( 0.69-2.19)	0.48	-	-
Number of antidiabetic treatment						
1	1		-	-	1.37 (0.53-3.51)	0.51
2	1.92 (0.94-3.91)	0.074	-	-	1	
3	1.80 (0.65-4.99)	0.26	-	-	1.17 (0.46-2.95)	0.74
4	1.74 (0.50-5.99)	0.38	-	-	2.16 (0.45-10.36)	0.33
Insulin treatment – Yes vs No	1.09 (0.45-2.61)	0.85	14.18 (1.39-144.70)	0.025	0.26 (0.09-0.78)	0.016

OR, Odds Ratio HbA1c; CI, Confidence Intervals, HbA1c, Hemoglobin A1c; GRF, Glomerular Filtration Rate; DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4.

## Discussion

Our study highlights that in patients with diabetes and treated by glucose-lowering drugs (i.e. 26% of the entire cohort), at admission in various medical units, 13.2 % were receiving either contraindicated or excessive dose of glucose lowering treatment according to their renal function. This risk was particularly important for metformin (19.0%), DPP-4 inhibitors (15.0%) and sulfonylureas (6.3%). Only a few reports had previously emphasized this discrepancy between therapeutic guidelines and real-life management in patients with diabetes and CKD . The strengths of our study is to have included patients within several clinical settings, with a broad age range, all stages of kidney dysfunction, and to have analyzed all glucose-lowering molecules and dosages.

Several explanations might account for this poor adherence to prescription guidelines: (i) an insufficient screening for CKD, (ii) a lack of knowledge among prescribers of GFR thresholds triggering dose adjustments, (iii) some degree of therapeutic inertia, long-used drugs not being questioned soon enough when renal disease progresses. One of the limits of our data is that we cannot conclude regarding the impact of each hypothesis in our population. Nevertheless, we can have some degree of insight of possible mechanisms.

A lack of renal monitoring was previously highlighted in 2007 in the ENTRED study , which showed that only 80% of type 2 diabetic outpatients had an evaluation of serum creatinine once a year, and less than one third had albumin or protein urine excretion rate measured at least annually. Yet, after one-year follow-up, 15.4% of them had a deterioration in their kidney function . The absence of renal function monitoring was associated with an increase in cardiovascular/renal events and mortality (Odds ratio (95%CI), 1.32 (1.07-1.64), both in type 1 and type 2 diabetes . In our cohort, a previous chronic renal insufficiency was already known in the majority of patients with at least one contraindication, with either a GFR below 30 or close to it.

Our results are comparable to that of the OREDIA study carried out in 2012 in a French population of 3,704 T2DM outpatients with CKD. In this cohort, detection of CKD in diabetic patients was fairly good, while adjustment of antidiabetic treatment to CKD level was insufficient: only 34% of patients with severe CKD had an appropriate drug adjustment . Similarly, Christiansen et al. found that in Denmark and UK population respectively 44% and

62% were continuing metformin in spite of a decline in GFR that brought it below 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>. In these two cohorts as in ours, it is impossible to tell whether it is due to insufficient knowledge or therapeutic inertia.

Apart from age for biguanide, GFR for DPP4-inhibitors, insulin treatment for sulfonylureas and DPP4-inhibitor, none of our patients' characteristics were significantly associated with poor or good adherence to therapeutic recommendations. For all considered medications, non-appropriate prescriptions occurred in both genders, and in patients hospitalized in the three kinds of units. The OREDIA study previously showed that poor adherence to therapeutic recommendations occurred significantly more often in patients followed by a general practitioner (33%) than for those followed by a diabetologist (85%). We did not precisely record this data, however insulin-treated patients and patients hospitalized in Endocrinology/nutrition units are more often followed by a diabetologist.

The consequences of non-appropriate antidiabetic treatment depend on the classes considered. Metformin accounted for the majority of inappropriate prescription in our study. The incidence of lactic acidosis among metformin-treated patients is very low, even in stable CKD stage 3, which may lead prescribers to overlook this risk. Indeed, in our cohort, plasma lactate concentrations were above normal in 47 % of chronic kidney failure patients in whom it was tested, including 44 % with values above 5 mmol/L.

For sulfonylureas, the risk of hypoglycemia is significantly increased in renal insufficiency. Interestingly, there seem to have been an important change in sulfonylurea prescriptions in recent years. Indeed, the use of sulfonylurea in subjects with severe renal impairment was only 6.5% in our study, but as high as 20% and 18.1%, in Penfornis et al. and RIACE studies, respectively. In the ENTRED study, published more than 10 years ago, there was no difference in sulfonylurea treatments use according to renal function in T2D patients, with sulfonylureas prescribed in 49%, 51%, 52% and 56% of patient with normal, mildly decreased, moderately decreased and severely decreased CKD, respectively. Our data suggest that this results from a switch from sulfonylureas to DPP-4 inhibitors in patient with CKD < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, as we observed that DPP-4 inhibitors prescriptions are the highest for GFR between 30 and 60 ml/min. The frequency of use of DPP-4 inhibitors in our study is close to that described in Min et al. study (19.6% and 17.6% in people with moderate and severe renal deficiency, respectively).

## **Study limitations**

Several limits in our study must be acknowledged. The monocentric nature of our study might limit the generalizability of our result. However, various departments are considered and inclusions were done regardless the cause of admission. We did not evaluate the chronic nature of renal failure in the entire sample. Finally, in January 2018, the French National Agency for Drug Safety modified the dose adjustment of metformin in moderate renal impairment (GFR between 45 to 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> which slightly modifies our results (15% vs 19% of inappropriate dose or contraindicated use). Nevertheless, a key strength of the present study is the important sample size recruited in different medical units, and assessment of kidney function using multiple GFR measurements throughout hospitalization allowing to take into account the fluctuations of renal function, especially at the admission of hospitalization.

## **Conclusion:**

We demonstrated that (i) there is an important lack in CKD monitoring in diabetic patients, even among inpatients, and (ii) the burden of inappropriate prescription is high in diabetic patients with GFR below 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Considering the high number of patients receiving these medications, this could lead to significantly high health costs associated with adverse effects. We should keep in mind that renal function can variate, so that iterative evaluations are mandatory during the follow-up. It can be assumed that many inappropriate doses are linked to past prescription that had not been reassessed. Pharmaceutical team in service could take an important place in this context. Recommendations of scientific societies should be better clarified and communicated to improve their implementation.

## **Competing interests**

None declared.

## REFERENCES

- [1] Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol.* 2016;5:49-56.
- [2] Dean J. Organising care for people with diabetes and renal disease. *J Ren Care.* 2012;38 Suppl 1:23-9.
- [3] Li L, Jick S, Gopalakrishnan C, Heide-Jorgensen U, Norrelund H, Sorensen HT, et al. Metformin use and risk of lactic acidosis in people with diabetes with and without renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *Diabet Med.* 2017;34:485-9.
- [4] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312:2668-75.
- [5] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med.* 2015;4:948-64.
- [6] Kajbaf F, Arnouts P, de Broe M, Lalau JD. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:1027-35.
- [7] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function , <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>, 2016 [accessed 29 june 2019].
- [8] European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function, <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced-kidney-function>, 2016 [accessed 29 june 2019]
- [9] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61:2461-98.
- [10] Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007;30:1862-4.

- [11] He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:147-62.
- [12] Bittle PA. The use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes & chronic kidney disease. *Nurse Pract.* 2017;42:31-8.
- [13] Penfornis A, Blickle JF, Fiquet B, Quere S, Dejager S. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:341-52.
- [14] Becquemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Al-Salameh A, Berrut G, Bertin P, et al. Cardiovascular Drugs and Metformin Drug Dosage According to Renal Function in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118:468-73.
- [15] Douros A, Ebert N, Jakob O, Martus P, Kreutz R, Schaeffner E. Estimating kidney function and use of oral antidiabetic drugs in elderly. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:321-8.
- [16] Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Trevisan R, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1253-61.
- [17] Detournay B, Simon D, Guillausseau PJ, Joly D, Verges B, Attali C, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes Metab.* 2012;38:102-12.
- [18] Breuker C, Macioce V, Mura T, Castet-Nicolas A, Audurier Y, Boegner C, et al. Medication Errors at Hospital Admission and Discharge: Risk Factors and Impact of Medication Reconciliation Process to Improve Healthcare. *J Patient Saf.* 2017.
- [19] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2017;11:577-93.
- [20] Min T, Davies GI, Rice S, Chess J, Stephens JW. Treatment choices for the glycaemic management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Analysis of the SAIL patient linked dataset. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12:123-7.

- [21] Christiansen CF, Ehrenstein V, Heide-Jorgensen U, Skovbo S, Norrelund H, Sorensen HT, et al. Metformin initiation and renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *BMJ Open*. 2015;5:e008531.
- [22] Assogba GF, Couchoud C, Roudier C, Pornet C, Fosse S, Romon I, et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). *Diabetes Metab*. 2012;38:558-66.
- [23] McGovern AP, Rusholme B, Jones S, van Vlymen JN, Liyanage H, Gallagher H, et al. Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14:198.
- [24] Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1488-97.
- [25] Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41:547-53.
- [26] van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i3625.

## VI. Discussion

Notre étude a souligné que chez les patients diabétiques traités par des médicaments hypoglycémisants la part de patients qui a une posologie qui ne respecte pas les recommandations est importante. Un traitement hypoglycémiant contre-indiqué ou à dose excessive par rapport à la fonction rénale était retrouvé chez 13,2% d'entre eux. La metformine était le traitement qui était le moins adapté avec 19% des prescriptions non adapté à la fonction rénale, suivi des inhibiteurs de la DPP-4 (15,0%) et les sulfonylurées (6,2%). Seuls une étude française, italienne, danoise et une conduite au Royaume-Uni avaient auparavant souligné cette divergence entre les recommandations et la gestion réelle des traitements chez les patients atteints de diabète et d'IRC (72–75).

Un manque de surveillance rénale a déjà été souligné en 2007 dans l'étude ENTRED (32) qui a montré que seulement 80% des patients diabétiques de type 2 en consultation externe avaient une évaluation de la créatinine sérique une fois par an, et moins d'un tiers avaient un taux d'excrétion urinaire d'albumine ou de protéines mesuré au moins une fois par an. Pourtant, après un an de suivi, 15,4 % d'entre eux présentaient une détérioration de leur fonction rénale (76). L'absence de surveillance de la fonction rénale a été associée à une augmentation des événements cardiovasculaires/rénaux et de la mortalité (Odds ratio :1,32 ; IC à 95 %:1,07-1,64), à la fois dans le diabète de type 1 et de type 2 (77). Dans notre cohorte, une insuffisance rénale chronique antérieure était déjà connue chez la majorité des patients avec au moins une contre-indication, avec un DFG inférieur à 30 ou proche de celui-ci.

Christiansen et ses collaborateurs ont constaté qu'au Danemark et au Royaume-Uni, respectivement 44 % et 62 % de la population continue à prendre de la metformine malgré une baisse du DFG qui l'a fait passer en dessous de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (75). De même, si on prend l'étude française (OREDIA), nos résultats sont comparables. Elle avait été réalisée en 2012 dans une population de 3 704 patients atteints de DT2 atteints d'IRC en ambulatoire. Seulement 34% des patients atteints d'IRC sévère avaient un ajustement médicamenteux approprié (72). Dans ces deux cohortes comme dans la nôtre, il est impossible de dire si cela est dû à une connaissance insuffisante ou à une inertie thérapeutique.

Plusieurs explications permettraient de comprendre cette mauvaise observance des recommandations de prescription : un dépistage insuffisant des maladies rénales chroniques, un manque de connaissance chez les prescripteurs des seuils de DFG déclenchant les ajustements de dose, un certain degré d'inertie thérapeutique, les médicaments utilisés depuis longtemps n'étant pas remis en question assez tôt lorsque la maladie rénale progresse. Si on prend le cas de la metformine qui représente la majorité des prescriptions inappropriées, l'incidence de l'acidose lactique chez les patients traités par metformine est très faible, même au stade 3 de l'IRC, ce qui peut amener les prescripteurs à négliger ce risque (78–80). En effet, dans notre cohorte, les concentrations plasmatiques de lactate étaient supérieures à la normale chez 47 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique chez qui le dosage a été effectué, dont 44 % avec des valeurs supérieures à 5 mmol/L.

En ce qui concerne les sulfonyles en revanche, le risque d'hypoglycémie est significativement augmenté en cas d'insuffisance rénale (81). Il est intéressant de noter qu'il semble y avoir eu un changement important dans les prescriptions de sulfonyles au cours des dernières années. En effet, l'utilisation de sulfonyles chez des sujets atteints d'insuffisance rénale grave n'était que de 6,5 % dans notre étude, mais atteignait 20 % et 18,1 %, respectivement dans les études OREDIA et RIACE (72,73). Dans l'étude ENTRED, publiée il y a plus de 10 ans, il n'y avait pas de différence dans l'utilisation des sulfonyles en fonction de la fonction rénale chez les patients atteints de DT2, les sulfonyles étant prescrites dans près de la moitié des patients quel que soit le stade d'IRC [17]. Nos données suggèrent que cela résulte d'un passage des sulfonyles aux inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients atteints d'IRC avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, car nous avons observé que les prescriptions d'inhibiteurs de la DPP-4 sont les plus élevées pour un DFG entre 30 et 60 ml/min. En outre, la fréquence d'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 dans notre étude est proche de celle décrite dans l'étude de Min et al. (74).

Hormis l'âge pour le biguanide, le DFG pour les inhibiteurs de la DPP4, le traitement par insuline pour les sulfonyles et les inhibiteurs de la DPP4, aucune des caractéristiques de nos patients n'a été associée de manière significative à une mauvaise ou une bonne adhésion aux recommandations de prescription. Pour tous les médicaments considérés, des prescriptions inadéquates ont été observées chez les deux sexes et chez les patients hospitalisés dans les trois types d'unités. L'étude de Penfornis et ses collaborateurs a précédemment montré que la

mauvaise observance des recommandations était significativement plus fréquente chez les patients suivis par un médecin généraliste (33%) que chez ceux suivis par un diabétologue (85%) (72). Nous n'avons pas enregistré ces données avec précision, mais les patients traités par insuline et les patients hospitalisés dans les unités d'endocrinologie/nutrition sont le plus souvent suivis par un diabétologue.

Plusieurs limites de notre étude doivent être reconnues. La nature monocentrique de notre étude pourrait limiter la généralisation de nos résultats. Cependant, divers services sont pris en compte et des inclusions ont été faites quelle que soit la cause de l'admission. Nous n'avons pas évalué la nature chronique de l'insuffisance rénale dans l'ensemble de l'échantillon. Enfin, en janvier 2018, l'Agence nationale française de sécurité des médicaments a modifié l'ajustement de la dose de metformine en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG entre 45 et 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> ce qui modifie légèrement nos résultats (15% contre 19% de dose inappropriée ou d'utilisation contre-indiquée). Néanmoins, l'un des principaux points forts de l'étude est la taille importante de l'échantillon recruté dans différentes unités médicales, et l'évaluation de la fonction rénale à l'aide de multiples mesures du DFG tout au long de l'hospitalisation permettant de prendre en compte les fluctuations de la fonction rénale, notamment à l'admission de l'hospitalisation. Les points forts de notre étude sont d'avoir inclus des patients dans plusieurs contextes cliniques, avec une large tranche d'âge, à tous les stades du dysfonctionnement rénal, et d'avoir analysé toutes les molécules et dosages d'hypoglycémifiants.

## VII. Conclusion

Nous avons démontré qu'il y a un manque important de surveillance de la maladie rénale chronique chez les patients diabétiques, même chez les patients hospitalisés, et que la proportion de prescription inappropriée est élevée chez les patients diabétiques dont le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Ces prescriptions inappropriées peuvent être à l'origine d'effets délétères pour le patient diabétique en plus de gérer les nombreuses complications du diabète qui sont déjà potentiellement sévères. La prévention par la révision systématique des prescriptions est donc un élément incontournable de la prise en charge des patients diabétiques. Pour cela, un suivi médical par des professionnels de santé spécialisés et des examens biologiques réguliers sont indispensables.

Le projet « High 5's » a ouvert une nouvelle fenêtre à la profession de pharmacien dans la prise en charge des soins notamment par l'avènement de la conciliation médicamenteuse.

La conciliation a permis d'intercepter des erreurs et des risques d'erreurs sécurisant la prise en charge médicamenteuse du patient tout au long de son parcours de soin. Elle favorise ainsi la continuité de la prise en charge médicamenteuse. Sa mise en place participe au développement de la pharmacie clinique et cette pratique est généralement très bien accueillie par les autres professionnels de santé, qui considèrent que le pharmacien apporte une valeur ajoutée dans la prise en charge du patient.

Dans notre travail, c'est le nombre important de posologies non adaptées à la fonction rénale retrouvées à l'admission du patient à l'hôpital, sur le traitement habituel du patient, qui a permis de mettre en avant le rôle du pharmacien en collaboration avec le prescripteur. Compte tenu du nombre élevé de patients recevant ces médicaments, cela pourrait entraîner des coûts de santé considérablement élevés associés à des effets indésirables. Nous devons aussi garder à l'esprit que la fonction rénale peut varier, de sorte que des évaluations itératives sont obligatoires pendant le suivi. On peut supposer que de nombreuses doses inappropriées sont liées à des prescriptions antérieures qui n'ont pas été réévaluées ce qui pourrait sous-entendre que les recommandations des sociétés scientifiques devraient être mieux clarifiées et communiquées pour améliorer leur mise en œuvre.

L'équipe pharmaceutique en service pourrait prendre une place importante dans ce contexte aussi bien *in situ* mais aussi pour faire le lien entre la pharmacie de ville où le patient se fournit en médicament et l'hôpital.

## VIII. Bibliographie

1. Diabète [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Qu'est-ce que le diabète? [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/definition>
3. Le diabète de type 1 — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/perturbations-du-système-immunitaire/le-dt1-maladie-autoimmune>
4. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
5. Fuentes S, Fosse-Edorh S, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E. 1618-P: Time Trends of Diabetes Prevalence and Incidence in France: A Nationwide Study. *Diabetes* [Internet]. 1 juin 2019 [cité 19 févr 2020];68(Supplement 1). Disponible sur: [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement\\_1/1618-P](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/1618-P)
6. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>
7. Rapport mondial sur le diabète [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf?sequence=1>
8. Piffaretti C. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015. A partir du système national des données de santé (SNDS) (internet) (cité 10 févr 2020). Disponible sur : [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017\\_27-28\\_1.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017_27-28_1.pdf)
9. Niinistö S, Takkinen H-M, Uusitalo L, Rautanen J, Vainio N, Ahonen S, et al. Maternal intake of fatty acids and their food sources during lactation and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. *Acta Diabetol.* août 2015;52(4):763-72.
10. Beyan H, Wen L, Leslie RD. Guts, Germs, and Meals: The Origin of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 1 oct 2012;12(5):456-62.
11. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* [Internet]. 3 févr 2011 [cité 19 févr 2020];342. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d35>
12. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity Reviews.* 1 juill 2016;15(7):644-8.

13. Scherer Philipp E., Hill Joseph A. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*. 27 mai 2016;118(11):1703-5.
14. Xu W, Xu Z, Jia J, Xie Y, Wang H-X, Qi X. Detection of Prediabetes and Undiagnosed Type 2 Diabetes: A Large Population-Based Study. *Canadian Journal of Diabetes*. juin 2012;36(3):108-13.
15. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med*. sept 2007;120(9 Suppl 2):S12-17.
16. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):853-72.
17. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. juin 2003;46(6):760-5.
18. SPF. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
19. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte)
20. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017;49(2):106-16.
21. Lazzarini PA, Hurn SE, Fernando ME, Jen SD, Kuys SS, Kamp MC, et al. Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 23 nov 2015;5(11):e008544.
22. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 12 janv 2005;293(2):217-28.
23. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. janv 2005;28(1):164-76.
24. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycaemic threshold. *Kidney Int*. juill 2001;60(1):219-27.
25. Halimi J-M, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert F-A, Artigou J-Y, Beaufils M, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: French clinical practice guidelines. *Diabetes & Metabolism*. sept 2007;33(4):303-9.

26. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_synth\\_diabete\\_type\\_2\\_objectif\\_glycemique\\_messages\\_cles.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf)
27. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Charbonnel B, Cosson E, Detournay B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019. :121.
28. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Detournay B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. :91.
29. Phan O, Housseini YE, Burnier M, Vogt B. Rein et tabac : revue de la littérature et mise au point. <http://www.em-premium.com/data/revues/17697255/v9i2/S1769725512005238/> [Internet]. 28 mars 2013 [cité 30 août 2020]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/798184/>
30. Couchoud C. Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France en 2013. :6.
31. Bonnet F, Gauthier E, Gin H, Hadjadj S, Halimi J-M, Hannedouche T, et al. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. *Diabetes & Metabolism*. sept 2011;37:S1-25.
32. Assogba GFA, Couchoud C, Roudier C, Pornet C, Fosse S, Romon I, et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: The ENTRED surveys (2001 and 2007). *Diabetes & Metabolism*. 1 déc 2012;38(6):558-66.
33. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine*. 8 juin 2006;354(23):2473-83.
34. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*. 15 août 2006;145(4):247-54.
35. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *JASN*. 1 mars 2005;16(3):763-73.
36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
37. [Evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_but.pdf](#)

- [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_but.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf)
38. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1 sept 2017;31(9):1376-83.
  39. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 9 mai 2012;307(18):1941-51.
  40. Drion I, Joosten H, Groenier KH, Lieveuse AG, Kleefstra N, Wetzels JFM, et al. Equations estimating renal function in patients with diabetes. *oc tober*. 2011;69(10):6.
  41. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabetic Medicine*. 2011;28(1):90-5.
  42. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah J, Li Y, et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol*. 3 déc 2015;16(1):198.
  43. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aïssa A, Dubourg L. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1 juin 2011;34(6):1320-2.
  44. Targher G, Zoppini G, Mantovani W, Chonchol M, Negri C, Stoico V, et al. Comparison of Two Creatinine-Based Estimating Equations in Predicting All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 nov 2012;35(11):2347-53.
  45. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moralidis E, Gotzamani-Psarakou A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia*. 1 déc 2011;54(12):2987-94.
  46. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. juin 2017;5(6):431-7.
  47. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 févr 2014;(2):CD009122.

48. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 30 sept 1993;329(14):977-86.
49. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 1 déc 2018;61(12):2461-98.
50. Becquemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Al-Salameh A, Berrut G, Bertin P, et al. Cardiovascular Drugs and Metformin Drug Dosage According to Renal Function in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016;118(6):468-73.
51. Ruiz-Tamayo I, Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Mauricio D, Cos X, Rodriguez-Poncelas A, et al. Noninsulin Antidiabetic Drugs for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Are We Respecting Their Contraindications? *J Diabetes Res [Internet]*. 2016 [cité 19 août 2019];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736814/>
52. Muller C, Dimitrov Y, Imhoff O, Richter S, Ott J, Krummel T, et al. Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations? *Journal of Diabetes and its Complications*. 1 mai 2016;30(4):675-80.
53. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 2016;375(4):311-22.
54. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 13 2019;394(10193):131-8.
55. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 17 août 2017;377(7):644-57.
57. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 28 juill 2016;375(4):323-34.
58. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 août 2019;7(8):606-17.

59. Chen S-Y, Lee Y-C, Alas V, Greene M, Brixner D. Outcomes Associated with Nonconcordance to National Kidney Foundation Guideline Recommendations for Oral Antidiabetic Drug Treatments in Patients with Concomitant Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Endocrine Practice*. 18 nov 2013;20(3):221-31.
60. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine*. 2 juill 2002;137(1):25-33.
61. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 juin 1997;50(6):735-41.
62. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 1 janv 2013;15(1):55-61.
63. Breuker C, Clement F, Mura T, Macioce V, Castet-Nicolas A, Audurier Y, et al. Non-achievement of LDL-cholesterol targets in patients with diabetes at very-high cardiovascular risk receiving statin treatment: Incidence and risk factors. *International Journal of Cardiology*. oct 2018;268:195-9.
64. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Lewanczuk RZ, Spooner R, Johnson JA. Effect of adding pharmacists to primary care teams on blood pressure control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. janv 2011;34(1):20-6.
65. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 21 juill 1999;282(3):267-70.
66. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. mars 2019;54(1):56-63.
67. Conciliation des traitements médicamenteux – Prévenir les erreurs [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974294/fr/conciliation-des-traitements-medicamenteux-prevenir-les-erreurs](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974294/fr/conciliation-des-traitements-medicamenteux-prevenir-les-erreurs)
68. h5s-sop.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf?ua=1>
69. Breuker C, Abraham O, di Trapanie L, Mura T, Macioce V, Boegner C, et al. Patients with diabetes are at high risk of serious medication errors at hospital: Interest of clinical pharmacist intervention to improve healthcare. *European Journal of Internal Medicine*. mars 2017;38:38-45.
70. Breuker C, Macioce V, Mura T, Castet-Nicolas A, Audurier Y, Boegner C, et al. Medication Errors at Hospital Admission and Discharge: Risk Factors and Impact of Medication Reconciliation Process to Improve Healthcare. 2017;00(00):8.

71. Breuker C, Macioce V, Mura T, Audurier Y, Boegner C, Jalabert A, et al. Medication errors at hospital admission and discharge in Type 1 and 2 diabetes. *Diabet Med.* déc 2017;34(12):1742-6.
72. Penfornis A, Blicklé JF, Fiquet B, Quéré S, Dejager S. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:341-52.
73. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Trevisan R, et al. Age, Renal Dysfunction, Cardiovascular Disease, and Antihyperglycemic Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2013;61(8):1253-61.
74. Min T, Davies GI, Rice S, Chess J, Stephens JW. Treatment choices for the glycaemic management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: Analysis of the SAIL patient linked dataset. *Diabetes Metab Syndr.* juin 2018;12(2):123-7.
75. Christiansen CF, Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Skovbo S, Nørrelund H, Sørensen HT, et al. Metformin initiation and renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *BMJ Open* [Internet]. 2 sept 2015 [cité 12 sept 2020];5(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563232/>
76. Detournay B, Simon D, Guillausseau P-J, Joly D, Verges B, Attali C, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: Prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. *Diabetes & Metabolism.* 1 avr 2012;38(2):102-12.
77. McGovern AP, Rusholme B, Jones S, Van JV, Liyanage H, Gallagher H, et al. Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;14:198-198.
78. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 24 déc 2014;312(24):2668-75.
79. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother.* nov 2013;47(11):1488-97.
80. Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Belpaire F, Broe MED. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 1 mars 2018;41(3):547-53.
81. Dalem J van, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, Krings A, Leufkens HGM, Driessen JHM, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ.* 13 juill 2016;354:i3625.

82. rapport\_rein\_2018\_v2.pdf [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2018\\_v2.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf)
83. 11-NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <http://www.cuen.fr/manuel/spip.php?article12>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens 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 et 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 des actes criminels.*

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

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

# **RESPECT DES RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION DES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX EN FONCTION DE LA FONCTION RENALE : ETUDE EN SITUATION REELLE CHEZ DES PATIENTS HOSPITALISES**

**Contexte** : L'insuffisance rénale est une contre-indication à certains médicaments hypoglycémisants et nécessite des ajustements de dosage pour d'autres, en particulier les biguanides, les sulfonylurées et les inhibiteurs de la DPP-4. Notre objectif était d'évaluer le respect des recommandations de prescription des médicaments hypoglycémisants en fonction de la fonction rénale chez des sujets diabétiques admis à l'hôpital.

**Méthodes** : Cette étude de cohorte prospective a été réalisée dans un hôpital universitaire de janvier 2016 à décembre 2017 dans 10 unités médicales. Les données sociodémographiques et les données sur les médicaments ont été recueillies à l'admission à l'hôpital lors du processus de conciliation médicamenteuse. Le taux de filtration glomérulaire (DFG, CKD-EPI) a été déterminé en faisant la moyenne de toutes les mesures effectuées pendant l'hospitalisation. Les doses des médicaments hypoglycémisants ont été analysés selon les recommandations des sociétés savantes. Les doses ont été classés comme appropriés, non appropriés et contre-indiqués.

**Résultats** : Au total, 2 071 patients diabétiques (âge moyen  $71,0 \pm 13,9$  ans, HbA1c 7,8%, avec une moyenne de  $9,6 \pm 4,0$  lignes de traitement) ont été analysés. Parmi eux, 13,4%, 15,1%, 18,3% et 53,3% avaient respectivement un DFG  $<30$ , 30-44, 45-60 et  $>60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Des antidiabétiques oraux dont la posologie n'était pas appropriée a été découverts chez 273 (13,2%) patients, dont 53 (2,6%) avec une contre-indication absolue. Les traitements concernés étaient les biguanides (19,0 %), les inhibiteurs de la DPP-4 (15,0 %), les sulfonylurées (6,3 %) et les glinides (4,1 %). Dans une analyse multivariée, le fait de recevoir une dose non appropriée était associé à un âge plus jeune pour les biguanides, à un traitement par insuline pour les

sulfonylurées, à une valeur de DFG plus faible et à l'absence de traitement par insuline pour les inhibiteurs de la DPP-4.

**Conclusion** : Nous avons montré une proportion importante de prescription inappropriée chez les patients diabétiques. Compte tenu du nombre élevé de patients recevant ces médicaments, cela pourrait entraîner des coûts de santé considérablement élevés associés à des effets indésirables.

**Mots clés** : Diabète sucré - maladie rénale chronique – antidiabétiques oraux - recommandations de prescription