FONCTIONS METABOLIQUES DES EPITHELIUMS

Pr Favre

Le prof compte nous donner un diaporama sur lequel il posera les questions au partiel. Je vous donne en attendant mes notes (l'enregistrement est inaudible, le prof parlait trop doucement..).

❖ Régulation glycémie

Elle implique la balance insuline – glucagon et sera différente selon si on est à jeun, ou à l'état nourri.
L'insuline régule :
*Transport et métabolisme du glucose.
*Stockage des graisses.
*Stockage du glucose dans les muscles.
Incorporation cellulaire du glucose :
* Active via GLUT 4.
* Passive via GLUT 1, 2, 3 (non sensibles à l'insuline).

❖ Homéostasie du glucose

La glycémie est contrôlée par action antagoniste de l'insuline et du glucagon.

I. FONCTIONS D'ABSORPTION DES EPITHELIUMS

1. Epithélium intestinal

Coté apical de la cellule : présence de **SGLT1** qui est principal élément permettant le transfert du glucose ; le glucose est absorbé avec du Na+ (cotransport).
Coté basal : le glucose sort seul de la cellule, et le Na+ avec K+.

❖ Relation intensité-voltage

Méthode du patch clamp il me semble avec une imitation de cellule dans un bain de liquide. A confirmer avec le diaporama du prof.
Expression hétérologue de SGLT1.
→ **+ on met de glucose dans le bain, + on transporte le glucose et le Na à l'intérieur de la cellule**. S'il n'y a pas de glucose, il n'y a pas de transport de sodium.
→ **Inversement, + on met de Na dans le bain, + on transporte le Na et le glucose à l'intérieur de la cellule.**
Inhibiteur du transport : phlorizine.

Mutation du gène codant pour SGLT1 : maladie autosomique récessive → malabsorption de glucose et de galactose.
Conséquence de la mutation : SGLT1 n'est pas adressé sur la membrane plasmique.

❖ Inactivation du gène codant pour SGLT1

*effet sur le courant Na-glucose intestinal : pas de suppléant de SGLT1 (2 3 4, ça n'existe pas).
*effet sur l'incorporation cellulaire du sucre (condition in vitro confirme condition in vivo).

SGLT1 est indispensable pour faire passer le sucre de la lumière intestinale vers le sang.

❖ Application clinique

Stœchiométrie de SGLT1 : **2 Na transportés pour 1 glucose**.
Soluté de réhydratation orale de l'OMS :
Na : 75mmol/L
Glucose : 75mmol/L
KCL : 20mmol/L
Citrate de Na : 10mmol/L
Osmolalité : 245mosm/L
Objectif : favoriser l'absorption digestive de Na pour le maintien de la volémie.

2. Epithélium rénal

Existence de SGLT1 et SGLT2.
→ Complémentarité SGLT1/2 ?
Pour l'étudier on fait des **knock out (KO)** et on étudie l'ARNm :
* Si absence de SGLT2, SGLT1 diminue.
* Si absence de SGLT1, pas de modification de SGLT2.

Donc il n'y a pas de compensation mais une relation existe tout de même entre les 2.

KO SGLT1 : western blot (étude de la protéine donc) SGLT2 → pas de différence.

KO SGLT2 : provoque une glycosurie → polyurie → polydypsie.
Le glucose est réabsorbé dans le tubule proximal uniquement et en totalité.
Réabsorption fractionnelle de glucose : rapport entre glucose et créatinine ; Si =1, on a réabsorbé tout le glucose filtré.
KO SGLT2 : pas tout le glucose est réabsorbé → encore 60% du glucose dans les urines.

KO SGLT1 : glycosurie → le glucose est moins réabsorbé.

SGLT1 et 2 ne sont **pas sur les mm cellules, ni aux mm endroits** :
* SGLT2 assure l'essentiel du transport.
* SGLT1 absorbe la quantité résiduelle de glucose urinaire.

Donc :
* SGLT2 (1Na pour 1 glucose donc absorbe facilement) au début du néphron.
* SGLT1 (2Na pour 1 glucose) en fin de néphron.

Chez l'homme, il existe un transport maximal de glucose (Tm).

Effet rénal de la dapagliflozine : inhibiteur de SGLT2
Pq SGLT2 uniquement ? Risque majoré de déshydratation et d'hypoglycémie, et malabsorption intestinale de glucose surtout si ça touche aussi SGLT1 car il se trouve dans les cellules de l'épithélium intestinal contrairement à SGLT2 !!!
Glycosurie **en fonction de la dose d'inhibiteur donnée** : proportionnel.

Effet de la dapagliflozine sur la tolérance au glucose (administration orale de glucose) : améliore la tolérance au glucose chez les diabétiques → diminue la glycémie.

II. FONCTIONS METABOLIQUES DES EPITHELIUMS

1. Production rénale de glucose par la néoglucogenèse

Transformation du glycogène ou autre en glucose → Maintien de la glycémie à jeun.
PEPCK et glycose 6 Phosphatase (G6Pase) sont les enzymes clés.

2. Production extra-hépatique de glucose chez l'homme

Ca a été confirmé car, lors d'une greffe, la production endogène de glucose est non effondrée lors de la phase anhépatique (sans foie).
Recherche de l'expression de la G6Pase : expression dans reins, duodénum, jéjunum, foie.

Effet du jeun sur l'expression intestinale de G6P et de PEPCK → augmentation des ARNm au fur et à mesure du jeun.

Mesure de la production et de l'extraction organique de glucose
→ Principe : dilution d'un traceur entre un état d'équilibre et un état expérimental, mesure du débit sanguin organique, mesure de la différence artério-veineuse de glucose.
→ Résultats : glucose art-glucose veine > 0 : production de glucose (*à vérifier sur le diaporama*).

Réponse rénale à l'hypoglycémie chez l'homme : relargage de glucose hépatique et rénal.

Contre-régulation hormonale à une **hypoglycémie** chez l'homme (vision classique) : **déclenchement de sécrétion de glucagon, cortisol, catécholamines** etc.

Couplage foie-rein-intestin à jeun et à l'état nourri.

Effets de l'insuline sur la NGG rénale : **hyperinsulinémie** (post prandial) → **diminution totale**, systémique, hépatique, rénale de glucose dans l'organisme.

Rein : nourri et à jeun → en permanence réabsorption du glucose filtré.

III. EPITHELIUM ET INSULINE

GLUT 2 dans le pancréas (passif !!).

- La **réponse des cellules béta** aux variations de la glycémie **dépend de GLUT2.**
- La **sécrétion d'insuline dépend de l'incorporation de glucose via GLUT2.**

Réponse normale et pathologique à une augmentation de la glycémie
Apres administration de glucose : augmentation importante de la glycémie chez les intolérants au glucose et pic d'insuline + petit que chez les témoins.

KO GLUT2 : effet sur la sécrétion d'insuline d'îlots isolés
Si **pas de GLUT2**, qlq soit le stimulus, il n'y a **pas de sécrétion d'insuline**.

Souris KO pour le gène codant pour SGLT1 (intestin)
Administration orale de glucose : très **faible augmentation d'insuline plasmatique** si KO SGLT1.

Effet de l'inactivation du gène codant pour SGLT1 chez l'homme
Administration orale de G : aucune augmentation de la glycémie.
→ **abs d'insuline ? ou abs d'absorption du glucose ?**

❖ Effet incrétine chez l'homme

*Wikipédia : L'effet incrétine correspond à une **augmentation de l'insulinémie secondaire à l'administration orale d'une dose de glucose**. Cet effet a été mis en évidence par la comparaison de l'administration à des rats d'une dose de glucose par voie orale pour un groupe, et par voie parentérale pour un autre.*
Administration orale ou IV de glucose : **l'insuline augmente moins en IV qu'à l'oral**.
→ Pour qu'il y ait un effet incrétine, il faut concevoir le lien entre cellules endocrines et SGLT1.
(Les cellules endocrines intestinales possèdent SGLT1).

Les incrétines sont GLP-1 et GIP, elles augmentent la sécrétion d'insuline.

KO SGLT1 et sécrétion de GIP
Sécrétion de glucose diminué si SGLT1 absent.

Effets pléiotropes des incrétines
Les incrétines impactent positivement sur tout ce qui est régulation antidiabétique et améliorent l'homéostasie glucidique.

IV. CONTROLE DE LA SATIETE PAR LA NGG INTESTINALE

Le flux portal de glucose diminue la prise alimentaire, et cet effet est transmis par le SNV.
→La prise alimentaire diminue que si le flux de glucose passe par le foie.

Le **régime protéique augmente la NGG intestinale** (augmentation de la synthèse protéique de la glutaminase et de la PEPCK, et augmentation de l'activité enzymatique de la G6Pase).

La NGG intestinale diminue la prise alimentaire par le biais du flux portal de glucose.

❖ Le microbiote intestinal = un organe à l'extérieur du corps ?

10^13 bactéries commensales dans l'intestin.
500 à 1000 espèces différentes (bactéries anaérobies ++).
100 fois plus de gènes que le génome humain.
Rôles :
*Digestion de polysaccharides.
*Libération intestinale de petits acides gras.
*Ctrl des fonctions intestinales.

Effet de l'absence de bactéries intestinales
Les souris axéniques (dans milieu stérile, sans microbiote) ont moins de graisse corporelle et mangent plus.
→ **Le microbiote permet de faire des AG et des TG.**

Différence de composition des bactéries intestinales selon le degré d'obésité
Les souris sont déficientes en leptine (hormone de satiété).
Transplantation de bactéries intestinales chez des souris axéniques.
→ Flore d'obèse : augmente le % de graisse corporelle.
→ Activation de la lipoprotéine-lipase par les bactéries intestinales.

Fiaf : inhibiteur de la LPL.
Si on modifie le gène codant pour Fiaf → diminution du % d'augmentation de la masse grasse chez axénique.

V. DYSFONCTIONS EPITHELIALES ET DIABETE

Culture de cellules tubulaires proximales (TP) isolées de l'urine
Le niveau d'expression protéique de SGLT2 et GLUT2 chez les diabétiques augmente par rapport au sujet témoin.
→ Incorporation de sucre augmentée dans les cellules TP chez les diabétiques.

Augmentation synthèse endogène de glucose au cours du diabète
(Jeun de 12h, diabétiques sans néphropathie et sans ttt depuis 4jours).
Le diabétique a une capacité accrue de synthèse endogène de glucose (ça ne l'aide pas donc !).

Augmentation G6Pase (ARNm) au cours du diabète
Si on met de l'insuline, la G6Pase redescend à une quantité normale.

Diminution effet incrétine au cours du diabète
L'administration orale de glucose augmente moins que chez le témoin donc effet incrétine diminué (différence courbe adm orale/IV).
(L'administration IV ne rediminue pas ensuite).

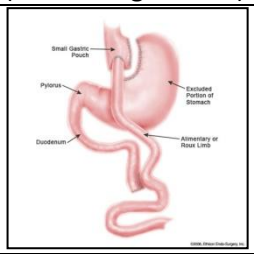
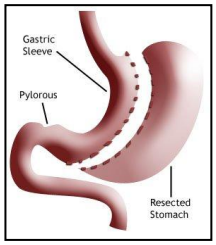
VI. TTT DU DIABETE CIBLANT LES FONCTIONS EPITHELIALES

Inhibiteur de SGLT2 : effets de la dapagliflozine dans le diabète de type 2
Pas encore sur le marché.

Effets de 10mg/j de dapagliflozine chez le diabétique
Amélioration du diabète.

Les **gliptines** inhibent la DPP-4, cette dernière étant une enzyme inactivant les incrétines.
→ La glycémie post-prandiale diminue **mais le poids ne diminue pas**.

On peut faire de la chirurgie → modification du circuit intestinal.
C'est une méthode puissante pour le ttt du diabète. La chirurgie permet une perte de 30% du poids.
Comment ça marche ? On crée une malabsorption et une modification de l'appétit.
2 méthodes :

Court-circuit gastro intestinal = roux en Y (satiété augmentée).	**Gastrectomie verticale** (satiété non augmenté, peut entrainer le décès).
	

L'activité G6Pase intestinale est modifiée uniquement dans la roux en Y.

Le montage en Y induit une satiété en **présence de GLUT 2.**
Si absence de GLUT2 : pas de satiété.
→ **La satiété provient d'une hyperglycémie.**

Le montage en Y **améliore la tolérance au glucose grâce aux incrétines.**

Effet du cours circuit intestinale (roux en Y)
* Baisse PA.
* Augmentation NGG intestinale.
* Effets dépendant de GLUT2.
* Amélioration tolérance au glucose par le GLP1.

Chirurgie du diabète chez l'homme
Variation IMC : diminution +++ pour roux en Y et gastrectomie verticale (modeste si régime intensif seulement).
Variation de l'HbA1c : diminution ++ pour roux en Y.
Nombre de M antidiabétiques : diminution ++ pour roux en Y.
Equilibre et traitement du diabète : **favorisés par la chirurgie**.

VII. LESIONS RENALES SECONDAIRES AU DIABETE OU NEPHROPATHIE DIABETIQUE

PAS DE QUESTIONS LA DESSUS !!!

A retenir :
* **Capacité des épithéliums à fabriquer du glucose par NGG.**
* **Capacité de l'intestin à sécréter des incrétines.**
* **Méthodes mise en œuvres pour montrer tel ou tel effet (démarches expérimentales) cad comment on arrive aux notions physiologiques (patch clamp, KO, …).**
* ***Et il en remet une couche :*** **Effet incrétine +++ et KO SGLT1/2 qu'est-ce que ça provoque ?**

SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

Pr Esnault

*Le prof nous a donné son diaporama qui est très bien fait : **il nous a mis 6 questions à réviser pour l'examen en précisant les diapos qui s'y rapportent.** Donc bossez principalement sur le diaporama, une ronéo complète ne sert à rien ici. Je vous mets juste qlq commentaires qui vous permettront de mieux comprendre les réponses aux questions.*

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Diapo 4 :
Le système SRAA s'active dans les cas de déshydratation, et ça permet de remonter la tension.
rAT1 = Rc de type 1 de l'angiotensine.
VC = vasoconstriction.
VD = vasodilatation.
EC = enzyme de conversion.
En parallèle du système SRAA (et en équilibre avec celui-ci), on a le système kinine-kallikréine : l'EC dégrade aussi la bradykinine qui est une substance VD.
→ Donc l'EC active qlq chose de VC et dégrade qlq chose de VD : ça va dans le sens d'une VC.

Diapo 5 : *pas à savoir, il faut juste comprendre le principe de découpage*
Rénine : endopeptidase qui coupe 2 aa après la séquence peptidique reconnue (« His-Pro-Phe »).
Angiotensine 1 : ECA (=enzyme de conversion de l'angiotensine) → dipeptidase.
Puis exopeptidase.

Diapos 6-7 : *rappels de l'appareil juxtaglomérulaire*
Rappel : il y a une artériole afférente pour un néphron !
L'appareil juxtaglomérulaire comprend l'artériole afférente et une portion particulière du tube contourné distal (TCD) **du même néphron** appelée la Macula Densa.
Présence de cellules myoépithéliales dans l'artériole afférente sensibles à la distension :
* Bonne distension → elles sont au repos.
* Moins bonne distension (et donc moins de pression sanguine dans l'artériole afférente) → elles s'activent et fabriquent de la rénine.
Présence de cellules mésangiales : importantes dans la régulation.

Q1 : Quels sont les 3 stimuli de la rénine dans le rein ? / voir diapos 9 et 10

* Diminution de la PA dans l'artériole afférente.
* Tube distale (cellules Macula Densa) sensible au **chlore** : diminution de chlore (et s'il y a moins de chlore dans le TD, c'est que la personne manque de sel).
* Stimulation sympathique β par les barorécepteurs.

De plus, il existe à différents niveaux un feedback négatif : la production angiotensine 2, d'aldostérone (via la rétention de NaCl, et du Cl surtout), et l'HTA.

Diapo 11 :
En fait, l'angiotensine 2 à plusieurs actions.
HVG=hypertrophie ventriculaire gauche.
TCP=tube contourné proximal.
ADH=homone anti-durétique.

Diapo 12 :
Le SRAA peut être bloqué par action pharmacologique.
Anti-aldostérone : spironolactone.
ARA2=antagoniste des Rc de type 1 de l'angiotensine 2.
IEC=inhibiteur EC.
Les AINS sont indirectement des anti-rénines (les prostaglandines stimulent la rénine, donc si on inhibe l'un, on inhibe l'autre).

Diapo 13 :
ECA 2 n'enlève qu'un seul aa.
ECA en enlève 2.

Q2 : schéma du SRAA / voir diapo 15

Ca nous explique les autres acteurs du SRAA qui seront probablement bientôt de nouvelles cibles thérapeutiques.
Angiotensine 2 :
* Rc de type 1 AT1 : VC, TGFβ, aldostérone.
* Rc de type 2 AT2 : VD donc s'oppose la VC des AT1.

Angiotensine 1-7 : effecteur très important, il a un Rc particulier → Rc Mas qui a une action bénéfique vasodilatatrice.
Intérêt : fabriquer directement des agonistes de l'angiotensine 1-7.

Diapo 16 :
Si on bloque l'EC, on ne fait plus d'angio 2 → l'angio 1 va devenir angio1-7 par NEP et donc on aura une vasodilatation via le Rc Mas ; de plus, on bloque aussi la dégradation d'angio 1-7 en angio 1-5.
Ainsi, on libère l'action de l'angio 1-7.

Diapo 17 :
Si on bloque avec un ARA2, on supprime les actions passant par les Rc AT1 donc on ne provoque plus de VC, ni de sécrétion d'aldostérone. Et on libère les Rc AT2.
Effet bénéfique d'ARA2 passe surtout par l'action de l'angio 2 sur les Rc AT2 → VD (et aussi par l'angio 1-7 mais elle est dégradée en angio 1-5 donc effet bénéfique moindre).

→ Donc si association ECA et ARA2, potentiellement on peut avoir les effets bénéfiques liés à l'un, et liés à l'autre.

Q3 : balance des effets A2/A1-7 et ACE/ACE2 / voir diapos 19 et 20

Balance A2/A1-7 : l'un est l'inverse de l'autre. Et c'est possible grâce à l'ECA2.
ACE=enz de conversion classique. *ACE2=enz de conversion de type 2.*

Diapos 21 à 24 : hors programme, il est passé très vite dessus.

Diapos 25 à 28 :
Est-ce que l'action vient de la dégradation d'angio 2, ou des effets propres de l'angio 1-7 ?
Ca a été étudié grâce à des apports exogènes d'angio 1-7. Et il y a vraiment des effets spécifiques de l'angio 1-7.
En ce moment, études sur le développement possible d'un agoniste du Rc Mas.
Par contre quand on supprime le Rc Mas → insuffisance cardiaque + fibrose.
Donc effets cardiaques, vasculaire, rénal possible.

Diapo 29 :
Le SRAA a aussi des effets intra-tissulaires dans tous les organes, et donc **dans** le rein.
Dans le rein il y a de la rénine, de l'angiotensinogène, de l'ECA et des chymases (miment l'ECA), de l'ACE2, des Rc AT1, des RcAT2, des Rc pour la (pro)rénine, de l'aldostérone synthase.

→ Le rein est quasiment capable de faire le SRAA à lui tout seul.
Donc si on donne des petites doses de bloqueurs pharmacologiques (ARA2, IECA), on bloque le système périphérique mais pas forcément le système intra-rénal (il faut donc donner de fortes doses).

Q4 : principales voies de régulation du SRAA intra-rénal / voir diapo 31

(peu de chance de tomber)

Bcp de choses sont autorégulées dans le rein.
Hétérogénéité génétique de l'ECA : I=insertion / D=délétion
I ou D d'une petite séquence dans le gène, ce qui fait que l'ECA sera ± fabriquée, et en quantité ± importante.
Génotype DD → l'ECA est fabriquée en + grande quantité, le SRAA sera donc suractivée et c'est délétère (car SRAA activé de façon chronique avec ce génotype).
RSS=régime sans sel

Diapos 33-34 :
Rc (pro)rénine :
La prorénine est fabriquée par le rein. La transformation prorénine en rénine se fait de 2 façons :
* Protéolyse par une proconvertase dans l'appareil juxtaglomérulaire (dans les cellules myoépithéliales).
* Comme la prorénine (peptide avec un petit clapé protégeant le site actif de la rénine) circule aussi un petit peu dans la circulation sanguine, elle peut se fixer au Rc ; ceci engendre l'ouverture du clapé rendant alors le site actif de la rénine disponible. S'en suit alors la fixation de l'angiotensinogène sur le site actif pour fabriquer de l'angio 1.

Diapo 35 :
L'activation de ce Rc n'est pas top, ça pourrait jouer un rôle dans la fibrose (TGFβ1).
Etude sur des médicaments antagonistes du Rc (pro)rénine.

Diapo 37 :
L'aldo arrive, se fixe sur le Rc à l'aldo → translocation dans le noyau → fabrication de SGK1 qui a 2 actions :
* Stabilise le canal sodé épithélial EnaC à la membrane pour réabsorber du sodium.
* Inhibe Nedd4-2 qui provoque normalement la dégradation de EnaC par le protéasome.

→ **Donc l'aldostérone permet la réabsorption de Na de l'urine vers la cellule, et la Na-K ATPase fait sortir le Na de la cellule vers le sang.** *L'aldo fait pisser des H+ et des K+.*
Physiologiquement, il y a peu de EnaC à la membrane.

Diapo 39 :
ECA est aussi un Rc pour l'angio 2.

Diapo 40 :
Schéma pas au programme mais schéma récapitulatif donc quand même important.
La rénine ne fait pas que transformer l'angiotensinogène en angio 1, il peut aussi se fixer sur son Rc.

Diapo 41 :
Même principe de découpage que pour le SRAA.
Kallicréine : endopeptidase (homologue de la rénine).

Diapo 42 :
La bradykinine peut :
* Agir sur ses Rc B2 → VD.
* Etre dégradée en fragments inactifs par l'ECA.
* Etre dégradée en desarginine-bradykinine par une carboxypeptidase qui se fixe alors sur des Rc B1 → VC.

Donc : **AT1 et B1 → VC.**
AT2 et B2 → VD.
Ce sont des balances complexes…

Q5 : balance Vd/VC dans le rein entre les principaux effecteurs / voir diapo 44

Résumé de tous les effecteurs connus.
Médullaire et cortex : concerne les parties du rein.
ET=endothéline.
NP=peptide natriurétique.

II.PROTEINURIE

Diapo 46 :
Losartan : ARA2 → il a un effet néphroprotecteur car diminue les événements rénaux.
Donc si protéinurie à 0,5 → risque faible (les recommandations conseillent d'être à 0,5).
Ce n'était pas très compréhensible comme explication désolé mais pas de question là-dessus donc on s'en fiche un peu.
IRT=dialyse.

III. NEPHROPROTECTION

Diapo 48 :
L'action d'IEC et d'ARA2 sur l'artériole efférente entraine un VD permettant une baisse de la pression intraglomérulaire et une protéinurie.
Le blocage du SRAA est bénéfique chez qlqu'un de normo hydraté, si cette personne a la gastro sous IEC c'est la catastrophe car il n'y a plus du tout de mécanisme compensatoire.

Diapo 49 :
Néphropathie chez un diabétique de type 2 → ARA2.
Autres néphropathies → IEC.
Maintenant l'HAS préfère les IEC car c'est moins cher alors que ça ne fonctionne pas pareil que les ARA2 !!
Les IEC font tousser car les IEC bloquent la dégradation des bradykinines qui sont VD et pro-inflammatoires donc ça peut irriter au niveau des muqueuses des voies aériennes supérieures.

Diapo 51 :
Irbesartan bénéfique pour le diabète de type 2 avec protéinurie (mais ce n'est pas la folie non plus attention).

Diapo 52 :
Irbesartan à la + forte dose bénéfique pour le diabète de type 2 avec microalbuminurie.

Diapo 53 :
Dans ses essais, au bout de 2 ans on arrête le traitement et on regarde un mois après l'arrêt ce qu'il se passe :
* Les personnes sous placebo et Irbesartan 150mg voient leur protéinurie remonter au même taux qu'au départ.
* Les personnes sous Irbesartan forte dose (300mg) voient leur protéinurie qui réaugmente mais pas complètement → effet protecteur bénéfique à la longue cour avec comme une espèce de remodelage de protection du glomérule.

Diapo 55 :
Donner des IEC à des néphropathiques, même si ils sont à un stade avancé, est bénéfique quand même.

Diapo 56 :
+ les chiffres sont bas, + l'effet est important. L'idéal sera de traiter 2 malades pour éviter 1 événement → 1 malade sur 2 serait protégé.
Le bénéfice de la néphroprotection est au moins aussi important chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Diapo 57 :
Si on quadruple la dose de sartan, on baisse beaucoup la protéinurie.

Diapo 58 :
IEC+ARA2 est plus efficace que seulement des IEC.

Diapos 59 à 63 :
3 bras : sartan / IEC / IEC+sartan.
Tous les graphiques sont « parfaits », c'est trop beau pour être vrai.
Les malades sont trop comparables, ce n'est pas normal.
L'intervalle de confiance « log » n'est pas symétrique autour de la moyenne logarythmique, or ça devrait l'être.
→ Une spécialiste a décortiqué l'étude → étude truquée.
Rappels de biostats, ça peut servir :
p=0,9876 → si on fait 10000 fois la randomisation, on aurait que 124 chances d'avoir une meilleure distribution/un résultat aussi parfait/une distribution aussi comparable. Or, une randomisation n'est jamais parfaite !
p<0,005 → il y a 5 chances sur 100 que se soit le fait du hasard.
L'association IEC+ARA2 diminue la protéinurie, mais toutes les études ne sont pas d'accord.
L'étude du prof : il a fait ½ IEC + ½ ARA2 (et pas IEC+ARA2 comme les autres) / IEC / ARA2.

Diapos 65-66 :
Autre étude.
HCT=diurétique.
PAM=pression artérielle.
On voit que placebo+RSS a le même effet que sartan sans RSS (« le sartan c'est un placebo un peu cher si on oublie de faire un RSS »).
On voit que sartan+RSS a le même effet que sartan+HCT sans RSS.
Et le mieux : sartan+HCT+RSS.

A partir du moment où on diminue la dose de sel (restriction sodée) et qu'on y ajoute un HCT, il n'y a plus de non répondeurs : la protéinurie baisse.

Diapos 67 à 70:
S'il y a diminution du débit sanguin dans l'artériole afférente (déshydratation, sténose de l'artère rénale), il faut stimuler la rénine pour stimuler le SRAA et pour que l'angio 2 fasse in fine une vasoconstriction de l'artériole efférente → effet protecteur (permet de continuer à pisser).

Diapo 71 :
Donc si on bloque le SRAA → baisse de la pression intraglomérulaire et protéinurie.

Diapo 72 :
Par contre si on met un inhibiteur calcique (ICA) → VD de l'artériole afférente.
Ce n'est pas forcément très bon, surtout si la pression n'est pas bien contrôlée : cette HTA est directement transmise au glomérule parce qu'il y a VD à l'entrée du glomérule → Sd du glomérule ouvert (très délétère) → augmentation de la pression intraglomérulaire et de la protéinurie.
Donc : ne pas donner d'ICA en monothérapie chez les personnes protéinuriques car ça augmente la protéinurie.

Q6 : expliquer le principe de la néphroprotection par les agents vasodilatateurs / voirdiapo 74

Diminution de la pression intraglomérulaire : schéma diapo 71.

IV.CARDIOPROTECTION

Diapo 76 :
GFR=débit de filtration glomérulaire.
IEC : possible effet cardioprotecteur **en post-infarctus :**
* Quand le GFR est normal, les IEC sont inefficaces → pas d'effet cardioprotecteur.
* L'effet est d'autant + important que le malade a une insuffisance rénale.

→ Il ne faut pas hésiter à donner des IEC en cas d'IR ajouté à un pb cardiaque (les cardiologues ont tendance à ne pas donner d'IEC si IR alors qu'il faut faire l'inverse !!).

Diapo 77 :
L'effet cardioprotecteur d'ARA2 n'est prouvé que s'il y a un IR.

Diapo 78 :
Avoir une microalbuminurie, c'est grave : même si elle est basse, on en meurt quand même.
Lorsqu'un diabétique a une microalbuminurie, il est dans le groupe le + à risque.

Diapo 79 :
Les hommes ont + de risques de pb cardiovasculaires.
Microabluminurie → FdR important.
Aucun FdR n'est plus puissant que la maladie rénale, indépendamment du diabète.
C'est + grave d'avoir une microalbuminurie qu'une IR chez un non diabétique, que d'être diabétique.

Diapo 80 :
En population générale ici.
+ l'HTA augmente, + le risque de mortalité augmente.
Une albuminurie de 300mg/L est bien + grave que la + forte des HTA. Et si l'albuminurie augmente encore, le risque explose.
La protéinurie est un facteur bcp + puissant de mortalité que l'HTA en population générale.

Diapo 81 :
Baisse albuminurie → baisse risque CV.

Diapo 82 :
Courbe verte : pas (peu) d'albuminurie ni au début ni à la fin de l'étude → meilleure courbe de survie.
Courbe jaune : albuminurie haute seulement à la fin.
Courbe rose : albuminurie haute seulement au début.
Courbe rouge : albuminurie la + forte au début et à la fin.
La diminution de l'albuminurie est au moins corrélée à la diminution du risque CV.

CONCLUSIONS

→ Diapo 83