



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Revue narrative de la littérature sur l'impact du sevrage tabagique sur la
progression de la néphropathie diabétique en médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement le 10/01/2025 à 08h00
au Pôle Formation
par **Martin PELCENER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Marc BAYEN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Gabrielle LISEMBARD

Sommaire

Remerciements	1
Sommaire	5
Introduction.....	8
Matériel et méthodes	10
1 Bases de données et équation de recherche	10
2 Sélection des documents	11
3 Méthode de synthèse des résultats.....	11
Résultats.....	13
1 Flowchart.....	13
2 Description des résultats étude par étude	13
2.1 Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition[6]	13
2.1.1 Objectif.....	13
2.1.2 Méthodologie	14
2.1.3 Résultats	15
2.1.4 Limites de l'étude	16
2.2 Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients[7]	16
2.2.1 Objectif.....	16
2.2.2 Méthodologie	17
2.2.3 Résultats	17
2.2.4 Limites de l'étude	19
2.3 Cigarette Smoking and Increased Urine Albumin Excretion Are Interrelated Predictors of Nephropathy Progression in Type 2 Diabetes[8].....	20
2.3.1 Objectif.....	20
2.3.2 Méthode.....	20
2.3.3 Résultats	21
2.3.4 Limites de l'étude	23
2.4 Cigarette Smoking Exacerbates and Its Cessation Ameliorates Renal Injury in Type 2 Diabetes [9]	24
2.4.1 Objectif.....	24
2.4.2 Méthode.....	24
2.4.3 Resultat.....	27

2.4.4	Limites de l'étude	29
2.5	Cigarette Smoking Is Associated With Low Glomerular Filtration Rate in Male Patients With Type 2 Diabetes[10].....	29
2.5.1	Objectif.....	29
2.5.2	Méthode.....	29
2.5.3	Résultats	30
2.5.4	Limites de l'étude	31
2.6	Continued Smoking Exacerbates but Cessation Ameliorates Progression of Early Type 2 Diabetic Nephropathy[11].....	32
2.6.1	Objectif.....	32
2.6.2	Méthode.....	33
2.6.3	Résultats	34
2.6.4	Limites de l'étude	36
2.7	Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : A 1-year prospective study[12].....	36
2.7.1	Objectif.....	36
2.7.2	Méthode.....	37
2.7.3	Résultats	38
2.7.4	Limites de l'étude	39
2.8	Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry[13].....	40
2.8.1	Objectif.....	40
2.8.2	Méthode.....	41
2.8.3	Résultats	41
2.8.4	Limites de l'étude	43
2.9	The association between cigarette smoking and diabetic nephropathy in Chinese male patients[14].....	44
2.9.1	Objectif.....	44
2.9.2	Méthode.....	44
2.9.3	Résultats	45
2.9.4	Limites de l'étude	48
2.10	A 3-year follow-up analysis of renal function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and an estimated glomerular filtration rate < 90 mL/min/1.73m ² [15]	
	48	
2.10.1	Objectif	48
2.10.2	Méthode.....	49
2.10.3	Résultats.....	50

2.10.4	Limites de l'étude.....	51
3	Résultats principaux	52
3.1	Impact du tabagisme sur la progression de la néphropathie diabétique.....	52
3.1.1	Aggravation de l'albuminurie et du déclin du GFR.....	52
3.1.2	Diminution accélérée du débit de filtration glomérulaire (DFG).....	53
3.1.3	Dégâts structurels rénaux exacerbés par le tabagisme	54
3.2	Bénéfices du sevrage tabagique	54
3.2.1	Réduction de l'albuminurie après l'arrêt du tabagisme.....	54
3.2.2	Stabilisation de la fonction rénale	55
3.2.3	Amélioration du DFG suite à l'arrêt du tabagisme.....	55
3.3	Tabagisme et progression vers l'insuffisance rénale terminale (ESRD).....	55
3.4	Conclusion générale.....	56
	Discussion	57
1	Principaux résultats	57
1.1	Tabagisme et progression de la néphropathie diabétique.....	57
1.2	Bénéfices du sevrage tabagique	57
1.3	Importance d'une intervention précoce.....	58
2	Discussion de la méthode	58
3	Perspectives / significativité clinique.....	60
	Références	61
	Annexe 1	63
	Annexe 2	64

Introduction

Le diabète de type 2 est l'une des principales maladies chroniques qui affectent la population mondiale, avec une prévalence croissante au cours des dernières décennies. En 2021, environ 537 millions de personnes dans le monde vivaient avec un diabète, un chiffre qui devrait atteindre 643 millions d'ici 2030 selon les estimations de la Fédération internationale du diabète (IDF)[1]. Cette augmentation dramatique du nombre de cas s'accompagne d'une prévalence croissante des complications associées au diabète, en particulier les complications microvasculaires, dont la néphropathie diabétique constitue l'une des formes les plus graves.

La néphropathie diabétique touche environ 20 à 40 % des patients diabétiques de type 2 [2]. Elle se manifeste par une altération progressive de la fonction rénale, caractérisée par une albuminurie persistante et une réduction du taux de filtration glomérulaire (GFR) souvent précédé par une hypertension dans le cadre du diabète de type 2. Elle représente une des principales causes d'insuffisance rénale terminale dans le monde, ce qui a des conséquences significatives en termes de mortalité et de morbidité, ainsi qu'en termes de coûts pour les systèmes de santé [3,4].

Le tabagisme, un facteur de risque majeur pour de nombreuses maladies chroniques, a également été identifié comme un élément aggravant pour les patients atteints de diabète de type 2. Des études épidémiologiques montrent que les fumeurs diabétiques présentent un risque accru de développer des complications microvasculaires, dont la néphropathie diabétique. En effet, il a été démontré que les fumeurs diabétiques avaient un risque 1,70 fois plus élevé de développer une albuminurie, par rapport aux non-fumeurs [5].

En médecine générale, les médecins sont en première ligne pour promouvoir et prescrire des stratégies de sevrage tabagique. Cependant, les études explorant l'impact direct de ces interventions sur la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 restent limitées. L'efficacité réelle du sevrage tabagique dans la prévention secondaire de cette complication rénale demande à être clarifiée, notamment dans un contexte où les bénéfices du sevrage sur d'autres complications du diabète, telles que les maladies cardiovasculaires, sont déjà bien documentés.

La question de recherche centrale de cette revue de littérature est donc la suivante : **Existe-t-il un intérêt à la prescription d'un sevrage tabagique par les médecins généralistes dans la prévention secondaire de la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 ?** L'objectif de cette thèse est d'explorer les données disponibles sur ce sujet, d'évaluer les résultats des études ayant examiné l'impact du sevrage tabagique sur la progression de la néphropathie diabétique, et de discuter des implications pour la pratique clinique en médecine générale.

Cette revue permettra de synthétiser les connaissances actuelles et de déterminer si le sevrage tabagique peut être recommandé de manière systématique comme une stratégie préventive secondaire dans la gestion des patients diabétiques de type 2 à risque de complications rénales.

Matériel et méthodes

L'étude est une revue narrative de la littérature.

Les mots clés retenus pour cette revue sont : Diabetic Nephropathy ; smoking ; type 2 diabete

1 Bases de données et équation de recherche

Nous avons recherché les termes MeSH des mots qui nous semblaient être en adéquation avec notre sujet de recherche.

Les termes sortis sont :

- Types 2 diabetes
- Diabetic nephropathy
- Cigarette smoking

Ces termes nous ont permis de créer des équations de recherche. Nous avons ensuite utilisé ces équations dans les bases de données choisies que sont Pubmed, Embase et Web of Science.

L'ensemble des articles publiées sur les bases de données citées répondant aux équations de recherche générées ont été traités avec arrêt des recherches au 15 septembre 2024.

2 Sélection des documents

Les articles ont été sélectionnés sur le titre et l'abstract, puis sur une lecture complète qui permettaient de décider si les critères d'inclusion et d'exclusion étaient respectés.

Pour s'assurer d'une bonne adéquation et diminuer les biais de sélection, chaque étape a été réalisée en binôme, certains articles ont donc été discutés avant élimination ou inclusion dans l'étude.

Tous les articles abordant l'impact du tabagisme sur la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 ont été inclus.

Les articles étudiant les personnes présentant un diabète insulino-dépendant ; la prévalence de la néphropathie diabétique chez les fumeurs et non la progression de celle-ci ; les études avec des patients en insuffisance rénale terminale ; les revues de littérature et méta-analyses ont tous étaient exclus.

Malheureusement pour certains articles sélectionnés sur titre et abstract, les textes intégraux n'ont pas pu être retrouvés.

Après double lecture, il a été conservé 10 articles pour intégration dans cette revue narrative de la littérature.

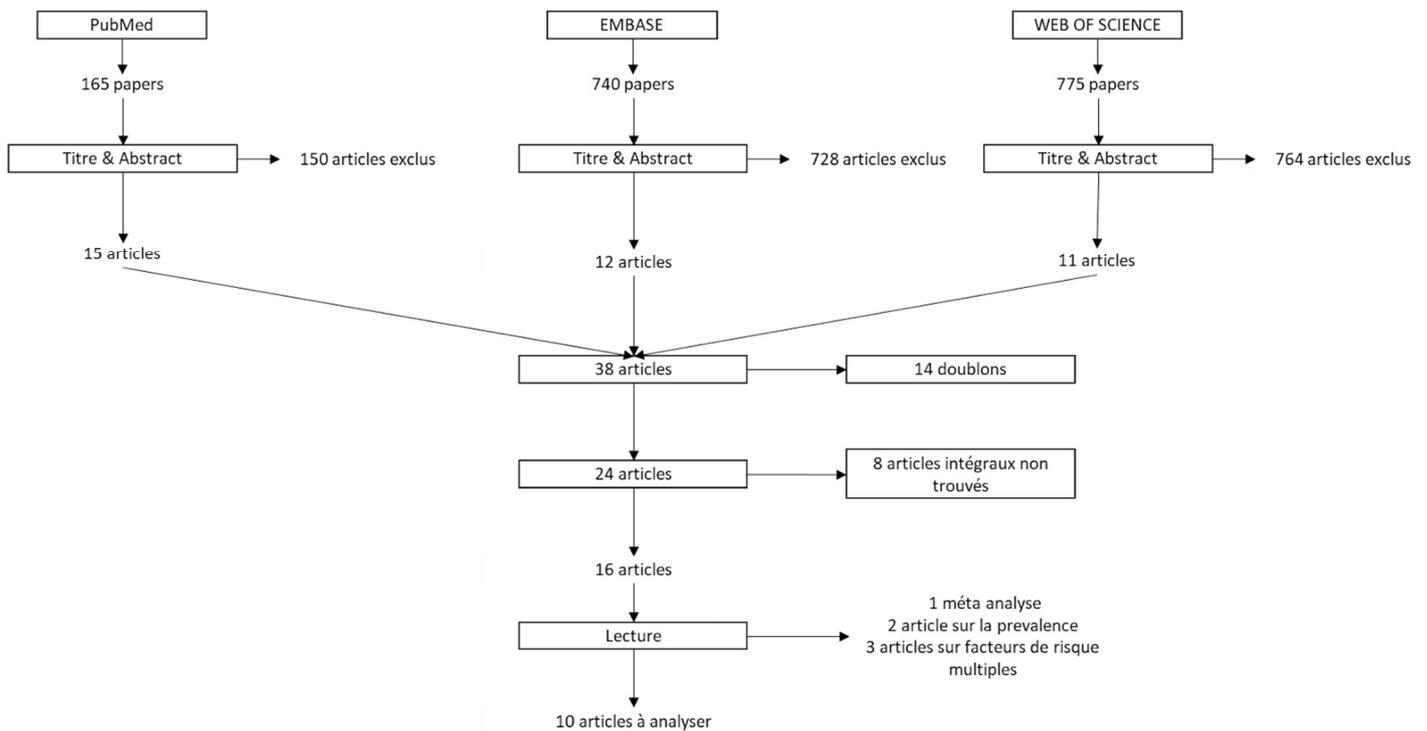
3 Méthode de synthèse des résultats

La méthode de chaque étude, leurs résultats principaux ainsi que leurs limites sont tous décrits un par un. Il a été choisi de manière arbitraire d'aborder les articles par ordre chronologique de publication.

Les données principales de chaque étude sont résumées dans un tableau en annexe.

Résultats

1 Flowchart



2 Description des résultats étude par étude

2.1 Cigarette smoking predicts faster progression of type 2

established diabetic nephropathy despite ACE inhibition[6]

2.1.1 Objectif

Cette étude visait à identifier de manière prospective les facteurs cliniques prédictifs de la progression de la néphropathie diabétique chez des patients atteints de diabète de type 2, en se concentrant spécifiquement sur le tabagisme. L'objectif était de déterminer si des facteurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la pression

artérielle moyenne, la créatinine plasmatique, l'excrétion urinaire de protéines et le tabagisme pouvaient prédire la dégradation de la fonction rénale chez ces patients traités pour atteindre une pression artérielle cible de 92 mm Hg (équivalent à 125/75 mm Hg).

2.1.2 Méthodologie

L'étude a suivi 33 patients atteints de néphropathie de type 2 pendant 64 mois. Les critères d'inclusion comprenaient une créatinine plasmatique initiale inférieure à 1,4 mg/dL, l'existence de macroalbuminurie, et la tolérance aux IEC. Les patients exclus incluaient ceux présentant une hypertension secondaire, une maladie rénale primaire, une grossesse ou des signes de malignité.

Les patients étaient répartis en deux groupes : fumeurs (n = 13) et non-fumeurs (n = 20), avec une durée de suivi similaire entre les groupes (environ 61,4 mois pour les fumeurs et 65,7 mois pour les non-fumeurs). La pression artérielle, la créatinine plasmatique et l'excrétion urinaire de protéines ont été mesurées régulièrement tout au long de la période d'étude.

Les chercheurs ont utilisé cinq méthodes différentes pour évaluer la progression de la néphropathie diabétique, notamment :

- Le changement de créatinine plasmatique.
- La pente de la variation du taux de filtration glomérulaire (GFR).
- Le GFR final et le changement net du GFR calculé à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault.

2.1.3 Résultats

Les résultats de l'étude montrent clairement que le tabagisme est un facteur prédictif significatif de la progression accélérée de la néphropathie diabétique chez les patients de type 2.

- **Détérioration de la fonction rénale** : Les fumeurs ont présenté une augmentation plus rapide de la créatinine plasmatique par rapport aux non-fumeurs, avec une créatinine de suivi plus élevée chez les fumeurs ($1,78 \pm 0,20$ mg/dL contre $1,32 \pm 0,04$ mg/dL chez les non-fumeurs).
- **Déclin du taux de filtration glomérulaire (GFR)** : Les fumeurs ont vu leur GFR diminuer deux fois plus vite que les non-fumeurs ($0,73 \pm 0,09$ mL/min/mois contre $0,37 \pm 0,03$ mL/min/mois chez les non-fumeurs).
- **Excrétion urinaire de protéines** : La protéinurie a également augmenté de manière plus marquée chez les fumeurs, avec une augmentation de $3,6 \pm 0,4$ contre $1,1 \pm 0,2$ chez les non-fumeurs.

Ces différences sont d'autant plus notables que les deux groupes avaient des paramètres cliniques de départ similaires, notamment des niveaux comparables de créatinine plasmatique initiale, de GFR et de pression artérielle.

Parmi les facteurs étudiés (âge, sexe, origine ethnique, pression artérielle moyenne, créatinine plasmatique et excrétion de protéines urinaires), **le tabagisme est le seul paramètre qui s'est révélé significativement associé à la progression de la néphropathie diabétique**, selon les cinq méthodes d'évaluation employées. Les autres facteurs n'ont pas montré de relation statistiquement significative avec la progression de la maladie.

L'analyse statistique a utilisé des méthodes robustes pour ajuster les écarts et l'hétérogénéité des variances dans les modèles de régression, renforçant ainsi la fiabilité des résultats obtenus.

2.1.4 Limites de l'étude

1. **Taille de l'échantillon** : L'échantillon est relativement petit (33 patients), ce qui peut limiter la généralisation des résultats.
2. **Durée de suivi** : Bien que le suivi de 64 mois soit substantiel, une période plus longue pourrait fournir des informations plus complètes sur la progression à long terme de la néphropathie diabétique.
3. **Manque de données sur le contrôle glycémique** : Bien que l'étude n'ait pas inclus le contrôle glycémique comme facteur prédictif, cela pourrait constituer un facteur important à prendre en compte dans des recherches futures.
4. **Autres facteurs liés au tabagisme** : L'étude n'a pas exploré en détail d'autres comportements potentiellement néfastes associés au tabagisme (comme une mauvaise alimentation ou un manque d'exercice), qui pourraient également contribuer à la progression de la néphropathie diabétique.

2.2 Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients[7]

2.2.1 Objectif

L'étude se concentre sur les effets du tabagisme sur la fonction rénale et structurelle chez les patients atteints de diabète de type 2, en mettant l'accent sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'excrétion d'albumine (EUA).

2.2.2 Méthodologie

L'étude inclut 96 patients diabétiques de type 2 avec une excrétion anormale d'albumine (74 avec microalbuminurie et 22 avec protéinurie). Parmi eux, 48 étaient fumeurs (22 fumeurs actuels et 26 anciens fumeurs). Les patients ont subi une biopsie rénale pour évaluer la structure glomérulaire, notamment l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire (GBM) et le volume fractionnel mésangial [Vv (mes/glom)]. La fonction rénale a été évaluée via des mesures du débit de filtration glomérulaire (GFR) et de l'excrétion d'albumine (EUA), en plus d'autres paramètres métaboliques comme l'HbA1c.

2.2.3 Résultats

- **Débit de filtration glomérulaire (DFG) :**

Les fumeurs actuels avaient un DFG significativement plus élevé que les anciens fumeurs et les non-fumeurs. En particulier, le DFG moyen des fumeurs actuels était de 109.0 ± 21.7 ml/min/1,73 m² contre 93.2 ± 19.2 ml/min/1,73 m² chez les anciens fumeurs et 87.7 ± 22.6 ml/min/1,73 m² chez les non-fumeurs.

Cette augmentation du DFG chez les fumeurs actuels pourrait être interprétée comme une hyperfiltration glomérulaire, un phénomène observé précocement dans la progression de la néphropathie diabétique. L'hyperfiltration, bien qu'elle semble temporairement bénéfique, est en réalité un facteur de risque de déclin progressif de la fonction rénale à long terme. Cela pourrait indiquer une pression accrue dans les capillaires glomérulaires, accélérant ainsi le processus pathologique dans le rein.

L'étude a également révélé que l'hyperfiltration glomérulaire était particulièrement prononcée chez les fumeurs lourds (≥ 20 cigarettes par jour), ce qui suggère une relation dose-dépendante entre le tabagisme et le DFG.

- **Excrétion urinaire d'albumine (EUA) :**

L'EUA, qui est un marqueur précoce de lésions rénales, était plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. En effet, l'EUA médiane chez les fumeurs était de 75,8 µg/min (allant jusqu'à 2107 µg/min chez certains patients) comparé à 40,0 µg/min chez les non-fumeurs.

L'augmentation de l'EUA chez les fumeurs pourrait refléter un dommage glomérulaire induit par le tabac. En effet, le tabagisme, via ses effets vasoconstricteurs et inflammatoires, peut aggraver les lésions des podocytes et de la membrane basale glomérulaire, contribuant ainsi à une fuite d'albumine dans l'urine.

Un autre aspect intéressant est que le tabagisme aggrave l'impact d'un mauvais contrôle glycémique (HbA1c élevé) sur l'EUA. Cela a été démontré par une interaction statistiquement significative entre le statut tabagique et l'HbA1c, suggérant que les patients qui fument et qui ont une gestion sous-optimale de leur diabète sont à un risque particulièrement élevé d'aggravation de leur fonction rénale.

- **Relation entre DFG et EUA :**

Une des découvertes clés de l'étude est la corrélation entre le DFG élevé chez les fumeurs actuels et l'augmentation de l'EUA. Bien que le tabagisme semble initialement préserver le DFG (en raison de l'hyperfiltration), cette augmentation de la pression intra-glomérulaire pourrait à terme accélérer la progression de la néphropathie diabétique en induisant des dommages glomérulaires plus importants. Cette hyperfiltration peut entraîner un stress supplémentaire sur les glomérules, provoquant une fuite accrue d'albumine et d'autres protéines dans l'urine.

Cette étude montre que le tabagisme a un impact significatif sur la fonction rénale chez les patients atteints de diabète de type 2, principalement à travers l'hyperfiltration glomérulaire et une augmentation de l'excrétion d'albumine. Le tabagisme semble exacerber les effets néfastes d'un mauvais contrôle glycémique sur la fonction rénale, indiquant que le tabac et la gestion sous-optimale du diabète ont des effets synergiques qui accélèrent la progression de la néphropathie diabétique.

2.2.4 Limites de l'étude

1. **Design transversal** : Bien que les résultats soient pertinents, le design transversal de l'étude limite la capacité à établir des relations causales solides entre le tabagisme et la détérioration de la fonction rénale. Des études longitudinales seraient nécessaires pour confirmer si les fumeurs ont un déclin plus rapide de la fonction rénale au fil du temps.
2. **Échantillon limité** : L'étude inclut un échantillon relativement petit (96 patients), et bien que les résultats soient statistiquement significatifs, des études plus larges seraient utiles pour confirmer ces découvertes.
3. **Effet de la cessation du tabac non étudié en profondeur** : Bien que l'étude distingue les fumeurs actuels des anciens fumeurs, elle ne quantifie pas de manière détaillée les effets bénéfiques potentiels de l'arrêt du tabac sur la fonction rénale, notamment sur le DFG et l'EUA, à long terme.
4. **Influence de facteurs non mesurés** : D'autres facteurs environnementaux ou comportementaux susceptibles d'influencer la fonction rénale, comme l'alimentation ou l'activité physique, n'ont pas été suffisamment contrôlés.

2.3 Cigarette Smoking and Increased Urine Albumin Excretion Are Interrelated Predictors of Nephropathy Progression in Type 2 Diabetes[8]

2.3.1 Objectif

L'article examine l'effet combiné du tabagisme et de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) en tant que prédicteurs de la progression de la néphropathie chez les patients atteints de diabète de type 2. La maîtrise de la pression artérielle (PA) et l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont connues pour ralentir la progression de la néphropathie, mais leur efficacité reste limitée chez les patients ayant une macroalbuminurie. Cette étude cherche à comprendre comment le tabagisme et l'EUA interagissent et influencent la progression de la néphropathie chez ces patients, en particulier ceux traités par IEC et contrôle de la PA.

2.3.2 Méthode

L'étude a suivi de manière prospective 84 patients atteints de diabète de type 2 pendant environ 63,9 mois. Tous les patients ont reçu un traitement visant à contrôler leur hypertension, comprenant des IEC. Les patients ont été classés en fonction de leur statut tabagique (fumeurs ou non-fumeurs) et de leur niveau d'excrétion urinaire d'albumine (alb-cr). L'analyse a inclus des paramètres tels que l'âge, le sexe, l'ethnie, la pression artérielle initiale et les taux de créatinine plasmatiques pour identifier les prédicteurs de la progression de la néphropathie.

2.3.3 Résultats

Les résultats de l'étude ont montré que le tabagisme et l'augmentation de l'EUA étaient interreliés, mais l'EUA était un prédicteur plus puissant de la progression de la néphropathie. Cependant, lorsqu'on exclut le ratio alb-cr de l'analyse, le tabagisme devient un prédicteur indépendant de la progression de la néphropathie.

Analyse spécifique du tabagisme :

Le tabagisme s'est révélé être un facteur de risque majeur dans la progression de la néphropathie diabétique. Bien que l'étude ait montré que l'excrétion urinaire d'albumine soit un indicateur plus direct, le tabagisme amplifie les effets délétères sur les reins, notamment en augmentant l'EUA, même chez les patients bénéficiant d'une réduction de la pression artérielle et d'un IEC.

1. **Effet du tabagisme sur l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) :** L'étude a constaté que les patients fumeurs avaient une augmentation du ratio albumine-créatinine significativement plus élevé que les non-fumeurs. En début d'étude, les ratios alb-cr étaient similaires entre fumeurs et non-fumeurs (4 540 mg/g pour les fumeurs contre 1 971 mg/g pour les non-fumeurs, $P=0,07$). Cependant, pendant le suivi, l'incrément moyen du ratio alb-cr chez les fumeurs était de 1 878 mg/g, contre seulement 553 mg/g chez les non-fumeurs ($P<0,001$). Cela démontre que le tabagisme est fortement associé à une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, suggérant une aggravation des lésions rénales chez les fumeurs.
2. **Progression accélérée de la néphropathie chez les fumeurs :** Bien que les fumeurs et les non-fumeurs aient commencé avec des niveaux similaires de débit de filtration glomérulaire (DFG), la progression vers une détérioration

rénale était plus rapide chez les fumeurs. Après 5 ans, le DFG des fumeurs avait chuté plus rapidement que celui des non-fumeurs (73,6 mL/min chez les fumeurs contre 93,5 mL/min chez les non-fumeurs, $P < 0,001$). Le taux de déclin du DFG était également plus rapide chez les fumeurs, ce qui confirme l'hypothèse que le tabagisme accélère la détérioration de la fonction rénale.

3. **Interactions entre tabagisme et l'IEC** : Malgré l'utilisation d'IEC, qui sont réputés pour réduire l'UAE et ralentir la progression de la néphropathie, le tabagisme a annulé une partie de ces effets bénéfiques. En d'autres termes, les fumeurs, même traités avec des IEC, ont vu leur excrétion urinaire d'albumine et la progression de la néphropathie augmenter. Cela suggère que le tabagisme peut contrecarrer les effets protecteurs de l'IEC, probablement à cause de l'augmentation du stress oxydatif, qui n'est pas efficacement réduit par l'inhibition de l'angiotensine. Le tabagisme pourrait ainsi exacerber les mécanismes pathophysiologiques responsables de la progression de la néphropathie, comme l'augmentation des niveaux d'endothéline et du facteur de croissance transformant (TGF- β), deux marqueurs de la fibrose et de l'inflammation rénale.
4. **Lésions rénales accrues chez les fumeurs** : L'étude a révélé que les fumeurs présentaient des lésions rénales plus importantes que les non-fumeurs, comme en témoignent leurs niveaux élevés d'UAE. Cela pourrait être dû à une augmentation du stress oxydatif induit par le tabagisme, qui perturbe la barrière glomérulaire, conduisant à une plus grande fuite d'albumine dans l'urine. Le tabagisme étant connu pour induire un stress oxydatif, il est possible que ce mécanisme sous-tende la corrélation entre le tabagisme et

l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, contribuant ainsi à une progression plus rapide vers l'insuffisance rénale terminale.

Les résultats de l'étude démontrent que le tabagisme et l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine sont des prédicteurs interreliés de la progression de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2. Bien que l'UAE soit un prédicteur plus puissant, le tabagisme amplifie l'effet néfaste de l'albuminurie, augmentant la progression vers une insuffisance rénale terminale. Ces résultats soulignent l'importance de promouvoir activement l'arrêt du tabac chez les patients diabétiques de type 2 pour ralentir la progression de la néphropathie et réduire le risque d'insuffisance rénale terminale.

2.3.4 Limites de l'étude

1. **Absence de quantification du tabagisme** : L'étude ne mesure pas l'intensité du tabagisme (nombre de cigarettes fumées par jour), limitant ainsi l'analyse dose-dépendante des effets du tabac sur la progression de la néphropathie.
2. **Limitation à une population diabétique de type 2** : L'étude se concentre exclusivement sur les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats ne peuvent être généralisés aux patients atteints de diabète de type 1 sans études supplémentaires.
3. **Facteurs de confusion non pris en compte** : L'étude n'a pas pris en compte des facteurs confondants potentiels liés au mode de vie des fumeurs, tels que la nutrition, l'exercice ou d'autres habitudes de vie, qui pourraient également influencer la progression de la néphropathie.

4. **Impact non étudié du contrôle glycémique** : L'effet du contrôle de la glycémie sur la progression de la néphropathie n'a pas été étudié, bien que cela soit un facteur important dans l'évolution des complications diabétiques.
5. **Durée limitée du suivi** : Bien que le suivi de 5 ans soit important, une étude à plus long terme serait nécessaire pour valider ces résultats et observer les effets du tabagisme et de l'inhibition de l'IEC sur une période plus prolongée.

2.4 Cigarette Smoking Exacerbates and Its Cessation Ameliorates Renal Injury in Type 2 Diabetes [9]

2.4.1 Objectif

L'étude s'est déroulée en deux phases : une observation prospective et une intervention liée à l'arrêt du tabac. Le but était d'évaluer l'effet du tabagisme et de son arrêt sur la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2, notamment en mesurant l'évolution de différents marqueurs de la fonction rénale, dont le débit de filtration glomérulaire (DFG).

2.4.2 Méthode

Les participants à l'étude étaient des patients atteints de diabète de type 2, tous diagnostiqués et suivis par leur médecin traitant. Ces patients présentaient également une hypertension contrôlée sous traitement antihypertenseur, et leur fonction rénale, mesurée par la créatinine plasmatique, était normale au début de l'étude. Le recrutement a exclu les patients avec des pathologies rénales primaires ou d'autres conditions susceptibles d'affecter directement la fonction rénale.

L'étude comportait deux cohortes principales :

1. **157 patients diabétiques** ayant été recrutés et divisés en trois groupes selon leur niveau d'albuminurie :
 - **Normoalbuminurie** : Albumine urinaire inférieure à 20 mg/g de créatinine.
 - **Microalbuminurie** : Albumine urinaire comprise entre 20 et 200 mg/g de créatinine.
 - **Macroalbuminurie** : Albumine urinaire supérieure à 200 mg/g de créatinine.
2. Un **sous-groupe de 80 patients avec microalbuminurie** a été utilisé pour tester les effets de l'arrêt du tabac.

Suivi et traitement

Tous les patients ont reçu un traitement standard pour le diabète de type 2 et l'hypertension, incluant :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), qui sont couramment utilisés pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique.
- Un objectif de contrôle de la pression artérielle avec une cible de <130/85 mmHg pour les patients normoalbuminuriques et microalbuminuriques, et de <125/75 mmHg pour ceux présentant une macroalbuminurie.

Les patients étaient classés en fumeurs ou non-fumeurs en fonction de leur statut tabagique. Les fumeurs inclus dans l'étude devaient avoir fumé au moins 10 cigarettes par jour pendant une année ou plus. Ceux ayant fumé moins que ce seuil ou depuis

moins d'un an ont été exclus. Les non-fumeurs étaient définis comme des individus n'ayant pas fumé durant l'année précédant l'étude.

Phase 1 : Observation des marqueurs rénaux

L'objectif principal de cette phase était de déterminer un modèle d'excrétion urinaire de marqueurs de lésion rénale chez les patients avec des niveaux variés d'albuminurie (normo-, micro-, et macroalbuminurie) sous traitement IEC et contrôle de la pression artérielle.

Les marqueurs mesurés incluaient :

- **Débit de filtration glomérulaire (DFG)**, calculé à partir des taux plasmatiques de créatinine.
- **Albumine urinaire/créatinine (alb/cr)**,
- **Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1)**, un marqueur de fibrose et de progression de la néphropathie.
- **Collagène de type IV**, un autre marqueur de fibrose rénale.

Chaque patient a fourni des échantillons urinaires et sanguins à trois moments : à l'entrée dans l'étude, après 12 semaines et à la fin des 24 semaines.

Phase 2 : Intervention pour le sevrage tabagique

Cette phase visait à déterminer l'effet de l'arrêt du tabac sur les marqueurs rénaux chez les patients atteints de microalbuminurie. **38 fumeurs** ont reçu une intervention pour le sevrage tabagique, incluant :

- **Patchs transdermiques à la nicotine (14 mg)** administrés quotidiennement pendant 8 semaines.

- **Bupropion (150 mg)**, pris deux fois par jour durant 8 semaines.
- **12 séances hebdomadaires de counseling** pour la gestion de la dépendance au tabac.

Le succès de l'arrêt du tabac a été mesuré objectivement par les niveaux de cotinine (un métabolite de la nicotine) dans le sang et les urines. Les patients étaient classés comme "**quitteurs**" si leurs niveaux de cotinine diminuaient de 90 % ou plus par rapport aux niveaux de base à la fin de l'étude (24 semaines). Ceux dont les niveaux de cotinine n'avaient pas diminué de manière significative étaient considérés comme "**non-quitteurs**".

2.4.3 Resultat

1. Comparaison du DFG entre fumeurs et non-fumeurs

Les données montrent une différence significative dans la progression de la baisse du DFG entre fumeurs et non-fumeurs, en particulier chez les patients atteints de macroalbuminurie. Chez les fumeurs avec macroalbuminurie, le DFG a diminué de manière significative par rapport aux non-fumeurs.

- **Fumeurs avec macroalbuminurie** : Le DFG a diminué de **11,6 mL/min/1,73m²** sur six mois ($p < 0,001$).
- **Non-fumeurs avec macroalbuminurie** : Le DFG est resté relativement stable, avec une diminution de **0,66 mL/min/1,73m²** sur six mois ($p = 0,001$).

2. Effet du tabagisme sur les différents stades d'albuminurie

Les fumeurs ont montré une baisse plus rapide du DFG à tous les stades d'albuminurie, bien que l'effet soit le plus marqué chez les patients avec macroalbuminurie.

- **Fumeurs avec microalbuminurie** : Le DFG a diminué de **0,97 mL/min/1,73m²** par semaine ($p = 0,01$), tandis que les non-fumeurs n'ont montré aucune baisse significative du DFG ($p = 0,63$).
- **Fumeurs avec normoalbuminurie** : Le DFG a légèrement baissé de **0,98 mL/min/1,73m²** par semaine ($p = 0,015$), contre une stabilisation observée chez les non-fumeurs ($p = 0,73$).

3. Impact de l'arrêt du tabac sur la progression du DFG

Dans le groupe des patients atteints de microalbuminurie, l'arrêt du tabac a considérablement atténué la baisse du DFG :

- **Non-quitteurs (fumeurs qui n'ont pas cessé de fumer)** : La baisse du DFG a été de **0,55 mL/min/1,73m² par semaine** ($p = 0,021$), ce qui était significativement plus rapide que chez les non-fumeurs ($p = 0,05$) et les fumeurs ayant cessé de fumer ($p = 0,017$).
- **Quitteurs (fumeurs ayant cessé de fumer)** : Le DFG s'est stabilisé, avec une baisse non significative de **0,093 mL/min/1,73m² par semaine** ($p = 0,12$), des valeurs proches de celles des non-fumeurs.

Ces résultats montrent que l'arrêt du tabac permet de freiner, voire de stabiliser, la diminution du DFG, comparativement à ceux qui continuent à fumer.

L'étude révèle que le tabagisme exacerbe la baisse du DFG chez les patients atteints de diabète de type 2, particulièrement chez ceux présentant une

macroalbuminurie. L'arrêt du tabac a démontré un effet protecteur sur le DFG, en particulier chez les patients avec microalbuminurie. Ces résultats soulignent l'importance du sevrage tabagique comme intervention essentielle pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique et préserver la fonction rénale.

2.4.4 Limites de l'étude

1. **Taille de l'échantillon** : L'échantillon global est adéquat, mais le nombre de patients ayant réussi à arrêter de fumer est relativement faible (14 %, n=5), ce qui limite la puissance statistique des analyses dans ce sous-groupe.
2. **Suivi court** : L'étude a été réalisée sur une période de six mois. Bien que cette période ait permis de détecter des différences significatives, un suivi à plus long terme serait nécessaire pour confirmer l'effet durable de l'arrêt du tabac sur la fonction rénale.

2.5 Cigarette Smoking Is Associated With Low Glomerular Filtration Rate in Male Patients With Type 2 Diabetes[10]

2.5.1 Objectif

L'objectif principal de cette étude était d'examiner la relation entre le tabagisme et la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les patients masculins atteints de diabète de type 2, une population pour laquelle les données étaient jusqu'alors limitées.

2.5.2 Méthode

Cette étude transversale a inclus 316 hommes atteints de diabète de type 2, répartis en deux groupes égaux : 158 fumeurs actuels et 158 non-fumeurs (définis comme

n'ayant jamais fumé). Les participants ont été recrutés dans deux centres médicaux situés dans le sud de l'Italie. Les chercheurs ont recueilli des données sur plusieurs variables :

- Caractéristiques démographiques (âge, durée du diabète),
- Mesures anthropométriques (taille, poids, tour de taille),
- Pression artérielle (prise en position assise),
- Profil lipidique (cholestérol total, HDL, triglycérides),
- Paramètres rénaux (créatinine sérique, albuminurie),
- Marqueurs de stress oxydatif (via le test FORT),
- Utilisation de médicaments antidiabétiques, hypolipémiants et antihypertenseurs.

Le DFG a été estimé à l'aide de la formule abrégée du régime alimentaire modifié pour les maladies rénales (MDRD), et un DFG bas a été défini comme inférieur à 60 ml/min/1,73 m². L'albuminurie a été mesurée à partir de l'échantillon d'urine du matin et la microalbuminurie a été diagnostiquée pour un ratio albumine/créatinine compris entre 2,5 et 30 mg/mmol. Le syndrome métabolique a été défini selon les critères du National Cholesterol Education Program (NCEP).

2.5.3 Résultats

Les résultats montrent que les fumeurs actuels sont significativement plus susceptibles d'avoir un DFG bas que les non-fumeurs (20,9 % contre 12 %, p=0,03). Après ajustement pour des facteurs tels que la durée du diabète, l'hémoglobine glyquée (GHb), l'albuminurie et la dyslipidémie, les fumeurs actuels présentent un risque 2,20

fois plus élevé d'avoir un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (OR 2,20 ; IC à 95 % : 1,14–4,26 ; p=0,02). Ce risque était encore plus marqué chez les patients avec une durée de diabète relativement courte (0-6 ans), avec un odds ratio ajusté de 4,27 (IC 95 % : 1,26–14,40 ; p=0,02).

Une analyse supplémentaire a montré que les fumeurs avaient des valeurs significativement plus élevées de stress oxydatif (mesurées par le test FORT) que les non-fumeurs (560 ± 91,5 unités FORT contre 442,7 ± 87,2 ; p=0,0001). Cela indique une augmentation du stress oxydatif chez les fumeurs, un mécanisme qui pourrait jouer un rôle dans le développement de la dysfonction rénale.

L'effet du tabagisme sur la réduction du DFG semble diminuer avec la durée du diabète. En effet, dans les premiers stades de la maladie (0-6 ans de diabète), les fumeurs sont nettement plus à risque (OR ajusté 4,27), mais cet effet devient non significatif chez les patients avec une durée de diabète supérieure à 6 ans. Cette observation suggère que le tabagisme pourrait contribuer à accélérer la réduction du DFG dans les phases précoces du diabète de type 2.

L'étude a également exploré l'impact du syndrome métabolique dans cette relation. Lorsque les auteurs ont intégré la présence ou l'absence de syndrome métabolique dans le modèle statistique, l'association entre le tabagisme et la réduction du DFG est restée présente mais légèrement atténuée (OR ajusté 1,84 ; p=0,06), ce qui suggère que le syndrome métabolique joue un rôle partiel mais non exclusif dans cette relation.

2.5.4 Limites de l'étude

1. **Conception transversale** : L'étude est de nature transversale, ce qui empêche de tirer des conclusions causales sur la relation entre le tabagisme et la baisse du DFG. Des études longitudinales sont nécessaires pour

déterminer si le tabagisme précède réellement la réduction du DFG ou si d'autres facteurs peuvent influencer cette relation.

2. **Absence de femmes dans l'échantillon** : L'étude n'inclut que des hommes, ce qui limite la généralisation des résultats à la population féminine. Le tabagisme et ses effets physiopathologiques peuvent différer entre les sexes, et cette limitation pourrait biaiser les résultats.
3. **Manque de données socio-économiques** : L'étude n'a pas pris en compte les données socio-économiques, qui peuvent avoir un impact sur les habitudes tabagiques et les comportements de santé en général. Ces variables peuvent agir comme des facteurs confondants et influencer à la fois le tabagisme et la progression de la néphropathie diabétique.
4. **Évaluation basée sur des auto-déclarations** : Le statut tabagique des patients a été déterminé par auto-déclaration, ce qui peut introduire un biais de déclaration et affecter la précision des résultats.

2.6 Continued Smoking Exacerbates but Cessation Ameliorates Progression of Early Type 2 Diabetic Nephropathy[11]

2.6.1 Objectif

L'hypothèse testée dans cette étude est que la poursuite du tabagisme accélère la progression de la néphropathie diabétique, tandis que l'arrêt du tabac ralentit cette progression. L'objectif est donc d'évaluer si l'arrêt du tabac pourrait représenter une intervention efficace pour protéger la fonction rénale chez les patients diabétiques atteints de microalbuminurie.

2.6.2 Méthode

L'étude a été conçue comme une étude prospective interventionnelle sur 5 ans, incluant 91 patients diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie. Les participants ont été répartis en trois groupes :

- **Non-fumeurs (NS)** : 39 patients.
- **Fumeurs (S)** : 41 patients ayant continué à fumer.
- **Ex-fumeurs (Quit)** : 11 patients qui ont arrêté de fumer après une intervention pour sevrage tabagique.

Tous les patients ont été traités avec des IEC, et les interventions visaient à atteindre les cibles recommandées pour la pression artérielle (PA) et le contrôle glycémique. Les mesures suivantes ont été prises chaque année : débit de filtration glomérulaire (DFG) et ratio albumine/créatinine urinaire (alb/cr) dans des échantillons d'urine du matin.

Intervention de sevrage tabagique : Les fumeurs ont reçu une thérapie de substitution nicotinique par patchs (14 à 21 mg selon les besoins), du bupropion (150 mg deux fois par jour) et un programme hebdomadaire de 12 semaines de conseil psychologique pour les aider à arrêter de fumer. La cessation du tabagisme a été confirmée par des mesures de la cotinine urinaire, un métabolite de la nicotine.

Critères d'inclusion : Les participants étaient tous atteints de DT2 avec un DFG supérieur à 90 mL/min et une microalbuminurie (alb/cr entre 20 et 200 mg/g). Les fumeurs devaient avoir consommé au moins 10 cigarettes par jour pendant au moins un an. Les patients sous IEC depuis plus de quatre semaines ont été inclus dans l'étude.

Critères d'exclusion : Les patients ayant une hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à 8 % ou une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg étaient exclus, car ces facteurs sont connus pour accélérer la progression de la néphropathie diabétique.

2.6.3 Résultats

L'analyse des résultats a montré une différence marquée dans la progression de la néphropathie entre les trois groupes.

1. Progression vers la macroalbuminurie :

- **Fumeurs actifs (S)** : Parmi les 41 fumeurs, 17 % (soit 7 patients) ont évolué vers la macroalbuminurie au cours des 5 ans. Ces patients ont développé une macroalbuminurie en moyenne après 3 ans de suivi.
- **Non-fumeurs (NS) et Ex-fumeurs (Quit)** : Aucun patient des groupes non-fumeurs et ex-fumeurs n'a progressé vers la macroalbuminurie.

2. Déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) :

- Le taux de déclin du DFG était significativement plus rapide chez les fumeurs (-1,79 mL/min/an) comparé aux non-fumeurs (-1,30 mL/min/an) et aux ex-fumeurs (-1,54 mL/min/an). L'analyse multivariée a identifié le tabagisme comme étant le seul facteur influençant significativement le déclin du DFG ($p = 0.041$).

3. Albuminurie :

- Le ratio albumine/créatinine (alb/cr) a augmenté de manière significative chez les fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs ni chez

ceux qui ont cessé de fumer. Chez les patients qui ont cessé de fumer, l'albuminurie a diminué significativement au bout de 6 mois, atteignant des niveaux similaires à ceux des non-fumeurs.

- En revanche, chez les fumeurs qui ont continué à fumer, l'albuminurie a augmenté, avec une progression vers la macroalbuminurie observée chez certains d'entre eux.

4. **Stress oxydatif :**

- Les taux d'isoprostane urinaire (8-iso-prostaglandine F_{2α}), un marqueur de stress oxydatif, étaient élevés chez les fumeurs au début de l'étude et sont restés élevés chez ceux qui ont continué à fumer. En revanche, ces taux ont diminué chez les ex-fumeurs, atteignant des niveaux similaires à ceux des non-fumeurs, suggérant que l'arrêt du tabac réduit le stress oxydatif, qui pourrait jouer un rôle clé dans l'aggravation des lésions rénales.

Les résultats de cette étude apportent des preuves claires que le tabagisme exacerbe la progression de la néphropathie diabétique. Le déclin accéléré du DFG, l'augmentation de l'albuminurie, et le niveau élevé de stress oxydatif observés chez les fumeurs suggèrent que le tabac aggrave les dommages rénaux, même chez des patients traités avec des IEC et ayant une bonne maîtrise de la pression artérielle et du contrôle glycémique. En revanche, l'arrêt du tabac semble freiner cette progression, avec des effets protecteurs observés dès 6 mois après l'arrêt, sur plusieurs marqueurs de la fonction rénale.

L'étude montre également que l'effet protecteur des IEC contre la progression de la néphropathie diabétique est réduit chez les fumeurs. Ce résultat souligne l'importance

de l'arrêt du tabac pour maximiser l'efficacité des traitements médicamenteux dans la prévention des complications rénales chez les diabétiques de type 2.

2.6.4 Limites de l'étude

1. **Taille réduite des groupes** : Le nombre de patients dans le groupe des ex-fumeurs (11 patients) est relativement faible, ce qui limite la portée statistique des conclusions pour ce sous-groupe. Une étude avec un plus grand échantillon d'ex-fumeurs pourrait fournir des résultats plus représentatifs.
2. **Auto-sélection des participants** : Les patients qui ont réussi à arrêter de fumer pourraient être intrinsèquement différents des autres fumeurs en termes de motivation, de santé globale ou d'autres facteurs non mesurés, ce qui pourrait influencer les résultats.
3. **Impact d'autres facteurs** : L'étude se concentre principalement sur l'effet du tabagisme, mais d'autres facteurs tels que les habitudes alimentaires, l'activité physique, ou les comorbidités n'ont pas été explorés de manière approfondie, bien qu'ils puissent avoir un impact sur la progression de la néphropathie.

2.7 Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : A 1-year prospective study[12]

2.7.1 Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact du sevrage tabagique sur la régression ou l'amélioration de la microalbuminurie chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un DT2, sur une période de 12 mois.

2.7.2 Méthode

L'étude a inclus 193 fumeurs nouvellement diagnostiqués avec un DT2 et présentant une microalbuminurie. Les participants étaient âgés en moyenne de $56,4 \pm 7,8$ ans. Tous ont été encouragés à arrêter de fumer, à suivre des conseils diététiques et à adopter un programme d'exercice physique. Les interventions pharmacologiques pour le contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et des lipides étaient uniformes entre les groupes.

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge ≥ 18 ans,
- Fumer au moins 10 cigarettes par jour depuis au moins un an,
- Présence de microalbuminurie (définie par un rapport albumine/créatinine de 30 à 299,9 $\mu\text{g}/\text{mg}$),
- Fonction rénale normale au début de l'étude (taux de filtration glomérulaire estimé supérieur à 90 mL/min/1,73 m²).

Les sujets étaient exclus s'ils avaient une maladie cardiaque ou rénale aiguë ou chronique, prenaient des stéroïdes ou souffraient d'hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique > 160 mmHg ou diastolique > 100 mmHg).

Chaque participant a été suivi sur une période d'un an, avec des consultations mensuelles par téléphone axées principalement sur l'arrêt du tabac. Des mesures anthropométriques, biochimiques et urinaires ont été effectuées au début et à la fin de l'étude. Le statut de sevrage tabagique a été évalué par auto-déclaration et confirmé par la mesure du taux de monoxyde de carbone expiré.

L'analyse statistique a utilisé des modèles de régression logistique et linéaire multivariée pour évaluer les associations entre le sevrage tabagique et la régression de la microalbuminurie, en contrôlant les autres facteurs potentiels (glycémie, pression artérielle, lipides, résistance à l'insuline).

2.7.3 Résultats

Sevrage tabagique et régression de la microalbuminurie :

Sur les 193 participants initiaux, 120 (62,2 %) ont arrêté de fumer à la fin des 12 mois. Parmi ceux qui ont cessé de fumer, la prévalence de la microalbuminurie a diminué de manière significative, passant de 100 % à 72,6 % après un an. En revanche, seulement 22,5 % des participants ayant continué à fumer ont montré une régression de la microalbuminurie. Le ratio albumine/créatinine a également diminué de façon significative chez ceux qui ont arrêté de fumer, passant de 84,8 à 28,7 µg/mg, tandis que ceux qui ont continué à fumer n'ont observé qu'une légère réduction de 82,3 à 72,1 µg/mg.

Impact sur les paramètres métaboliques :

Le sevrage tabagique a également eu un effet bénéfique sur plusieurs paramètres métaboliques et vasculaires :

- **Glycémie** : Une amélioration significative du contrôle glycémique a été observée chez les participants qui ont arrêté de fumer, avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,5 % contre seulement 0,3 % chez les fumeurs.
- **Pression artérielle** : Le sevrage tabagique a entraîné une réduction significative de la pression artérielle systolique (-26,8 mmHg contre -13,6 mmHg chez les fumeurs) et diastolique (-9,9 mmHg contre -6,2 mmHg).

- **Lipides** : Une amélioration des profils lipidiques a été constatée, avec une réduction plus importante du cholestérol total, des triglycérides et du LDL chez les personnes ayant cessé de fumer, ainsi qu'une augmentation significative du HDL.
- **Insulinorésistance** : L'indice HOMA-IR, indicateur de la résistance à l'insuline, a diminué de 4,2 chez les abstinents, contre seulement 2,1 chez les fumeurs.

Les résultats de cette étude montrent que le sevrage tabagique chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un DT2 joue un rôle crucial dans la réduction de la microalbuminurie, qui est un marqueur précoce de la néphropathie diabétique. En plus de l'effet direct sur les reins, le sevrage tabagique améliore les paramètres métaboliques et vasculaires, suggérant que les fumeurs diabétiques devraient être fortement encouragés à cesser de fumer dès le diagnostic de leur diabète.

L'analyse de régression multivariée a montré que le sevrage tabagique était un facteur prédictif indépendant de la régression de la microalbuminurie, même après ajustement pour l'amélioration de la glycémie, de la pression artérielle et des lipides. Cela suggère que le tabagisme a un effet direct sur la fonction rénale, en plus de ses effets délétères sur les paramètres métaboliques.

2.7.4 Limites de l'étude

1. **Durée du suivi** : L'étude s'est déroulée sur une période d'un an seulement, ce qui peut limiter l'observation des effets à long terme du sevrage tabagique sur la progression de la néphropathie diabétique. Un suivi plus long serait

nécessaire pour évaluer la stabilité des améliorations observées et leur impact sur la progression vers une protéinurie ou une insuffisance rénale.

2. **Mesures de la microalbuminurie** : La microalbuminurie n'a été mesurée qu'à deux moments (au début et à la fin de l'étude), empêchant ainsi une évaluation plus détaillée de la dynamique de la régression ou de la progression. Des mesures plus fréquentes auraient permis de mieux comprendre le mécanisme et le moment où le sevrage commence à avoir un effet significatif sur la fonction rénale.
3. **Caractère auto-déclaré du sevrage** : Le statut tabagique a été évalué par auto-déclaration et confirmé par la mesure du monoxyde de carbone expiré, mais l'utilisation de cotinine urinaire aurait pu offrir une validation biologique plus robuste du sevrage.

2.8 Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry[13]

2.8.1 Objectif

L'étude vise à examiner l'association entre le tabagisme, l'arrêt du tabac, et les maladies rénales chroniques (MRC) chez les hommes atteints de diabète de type 2. Plus précisément, elle évalue l'effet du tabagisme sur deux types de taux de filtration glomérulaire estimée (eGFR), basés sur la créatinine (eGFRcr) et la cystatine C (eGFRcys), ainsi que sur l'albuminurie, un marqueur clé de la néphropathie diabétique.

L'étude cherche également à clarifier si l'arrêt du tabac améliore ces indicateurs chez les diabétiques.

2.8.2 Méthode

L'étude a inclus 2 770 hommes atteints de diabète de type 2, issus du registre du diabète de Fukuoka. Ces patients ont été classés selon leur statut tabagique : fumeurs actuels, anciens fumeurs, et non-fumeurs. Les fumeurs actuels ont été subdivisés selon le nombre de cigarettes fumées par jour et l'indice Brinkman (mesurant l'exposition cumulative au tabac). Les anciens fumeurs ont été classés selon le nombre d'années écoulées depuis l'arrêt du tabac (moins de 10 ans, entre 10 et 19 ans, et 20 ans ou plus). Les paramètres cliniques incluaient :

- La filtration glomérulaire estimée (eGFR_{cr} et eGFR_{cys}) et une moyenne des deux (eGFR_{moyen}),
- Le ratio albumine-créatinine urinaire (UACR),
- La présence de MRC (définie comme une eGFR < 60 ml/min/1,73m² ou une albuminurie > 30 mg/g).

Les analyses statistiques ont été ajustées pour des facteurs potentiels de confusion tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée du diabète, l'exercice physique, la consommation d'alcool, l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la pression artérielle, et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

2.8.3 Résultats

Effets du tabagisme

- **eGFR basé sur la créatinine (eGFR_{cr})** : Les résultats montrent une relation positive entre le tabagisme et l'eGFR_{cr}. Les fumeurs actuels, en particulier

ceux qui fumaient plus de 20 cigarettes par jour ou avec un indice Brinkman élevé, avaient un eGFRcr significativement plus élevé que les non-fumeurs. Cela pourrait indiquer un phénomène d'hyperfiltration glomérulaire chez les fumeurs actifs, ce qui est potentiellement néfaste à long terme.

- **eGFR basé sur la cystatine C (eGFRcys)** : Contrairement à l'eGFRcr, l'eGFRcys a montré une diminution chez les fumeurs, suggérant une réduction de la fonction rénale réelle qui pourrait ne pas être détectée par l'eGFRcr seul.
- **Albuminurie (UACR)** : Le tabagisme est également associé à une augmentation dose-dépendante de l'UACR, indiquant une augmentation des taux d'albumine dans l'urine, un signe précoce de néphropathie diabétique.

Effets de l'arrêt du tabac

- **eGFR et arrêt du tabac** : Les analyses montrent que l'arrêt du tabac est associé à une amélioration progressive des marqueurs rénaux. Après l'arrêt du tabac, l'eGFRcr a diminué, tandis que l'eGFRcys a augmenté avec le temps, revenant à des niveaux plus proches de ceux observés chez les non-fumeurs. Ces résultats suggèrent que les effets négatifs du tabagisme sur la fonction rénale sont en partie réversibles.
- **Albuminurie et arrêt du tabac** : De même, l'UACR a diminué de manière inversement proportionnelle aux années écoulées depuis l'arrêt du tabac, renforçant l'idée que cesser de fumer réduit les dommages rénaux chez les diabétiques de type 2.

Relations dose-réponse

L'étude montre une relation claire dose-réponse : plus les patients fumaient de cigarettes par jour ou plus leur indice Brinkman était élevé, plus leur fonction rénale semblait compromise (diminution de l'eGFRcys, augmentation de l'UACR). À l'inverse, plus les patients avaient arrêté de fumer depuis longtemps, plus les marqueurs rénaux s'amélioraient, notamment l'eGFRcys.

L'étude confirme l'hypothèse selon laquelle le tabagisme contribue à la détérioration de la fonction rénale chez les patients diabétiques de type 2. Les résultats renforcent également l'idée que l'arrêt du tabac peut permettre d'inverser en partie les effets néfastes sur les reins, notamment en réduisant l'albuminurie et en améliorant l'eGFRcys.

L'hyperfiltration glomérulaire observée via l'eGFRcr pourrait masquer une dégradation sous-jacente de la fonction rénale, ce qui nécessite l'utilisation de la cystatine C comme biomarqueur supplémentaire pour évaluer plus précisément l'état des reins.

2.8.4 Limites de l'étude

1. **Étude transversale** : Le caractère transversal de l'étude ne permet pas de conclure sur des relations de causalité directe entre le tabagisme et la progression des MRC.
2. **Population limitée** : L'étude se concentre uniquement sur des hommes japonais atteints de diabète de type 2. Les résultats peuvent donc ne pas être généralisables à d'autres populations, en particulier les femmes.
3. **Facteurs confondants potentiels** : Bien que l'étude ait ajusté pour de nombreux facteurs, d'autres confondants non mesurés, tels que des habitudes

alimentaires spécifiques ou d'autres pathologies associées, pourraient influencer les résultats.

2.9 The association between cigarette smoking and diabetic nephropathy in Chinese male patients[14]

2.9.1 Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'association entre le tabagisme et les caractéristiques clinico-pathologiques ainsi que le pronostic rénal chez les patients atteints de DT2 et de néphropathie diabétique. Plus spécifiquement, l'étude cherche à comprendre si le tabagisme influence la dégradation du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR), l'évolution des lésions rénales (en particulier l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle), et l'issue clinique rénale à long terme, définie comme la progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT).

2.9.2 Méthode

L'étude a inclus 223 patients masculins atteints de néphropathie diabétique prouvée par biopsie, recrutés entre juillet 2002 et avril 2017 dans un hôpital universitaire en Chine. Ces patients ont été divisés en deux groupes en fonction de leur statut tabagique : fumeurs (143 patients) et non-fumeurs (80 patients). Les principaux critères d'inclusion étaient un diagnostic prouvé de néphropathie diabétique par biopsie et des données disponibles concernant le tabagisme au moment de la biopsie.

1. Sous-groupes et analyses supplémentaires :

- Les patients fumeurs ont été divisés en deux sous-groupes : fumeurs légers et fumeurs lourds, sur la base de la quantité de cigarettes consommées.

- Une comparaison entre anciens et actuels fumeurs a également été réalisée.
- Une analyse par sous-groupe a été effectuée pour les patients âgés de ≤ 50 ans et > 50 ans, ainsi que pour ceux présentant ou non une rétinopathie diabétique (RD).

Une analyse de régression logistique ajustée a été réalisée pour évaluer l'impact du tabagisme sur l'eGFR et sur les résultats rénaux (progression vers l'IRT ou doublement de la créatinine sérique).

Le suivi médian était de 16 mois, et les patients ont été suivis jusqu'à progression de la maladie ou perte de suivi.

2.9.3 Résultats

1. Caractéristiques de base des patients :

- L'âge moyen des patients était de $51,45 \pm 9,20$ ans, et la durée médiane du diabète était de 7,33 ans (avec un intervalle de 0 à 30 ans).
- Le niveau médian de protéinurie sur 24 heures était de 5,67 g/jour, avec un niveau moyen de créatinine sérique de $147,18 \pm 86,87$ $\mu\text{mol/L}$ et un eGFR moyen de $68,92 \pm 34,41$ mL/min/1,73 m².

2. Comparaison entre fumeurs et non-fumeurs :

- Les fumeurs avaient un déclin modéré de l'eGFR comparé aux non-fumeurs ($p = 0.032$), avec un niveau moyen plus élevé d'eGFR chez les

fumeurs ($72,58 \pm 34,88$ contre $62,28 \pm 32,71$ mL/min/1,73 m² chez les non-fumeurs).

- En termes de lésions rénales, les fumeurs présentaient davantage d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle (IFTA) ($p = 0.033$). Cependant, il n'y avait pas de différences significatives en termes de lésions glomérulaires, d'inflammation interstitielle ou de sclérose artériolaire entre les deux groupes.
- Concernant les autres paramètres cliniques, tels que l'hypertension, les niveaux de lipides sanguins, ou la protéinurie sur 24 heures, aucune différence significative n'a été observée entre fumeurs et non-fumeurs.

3. Impact du tabagisme sur l'eGFR :

- L'analyse de régression logistique a révélé que le tabagisme était associé à une diminution modérée de l'eGFR, avec un risque significativement plus faible d'eGFR < 60 mL/min/1,73 m² chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (OR ajusté = 0.394, $p = 0.014$).
- Cette association était particulièrement marquée chez les patients de ≤ 50 ans ($p = 0.012$) et chez ceux présentant une rétinopathie diabétique (RD) ($p = 0.010$), ce qui suggère que le tabagisme pourrait avoir un effet moins délétère sur la fonction rénale dans ces sous-populations.

4. Comparaison entre anciens fumeurs et fumeurs actuels :

- Les anciens fumeurs présentaient des niveaux significativement plus faibles de glucose plasmatique ($p = 0.016$) et de triglycérides ($p = 0.001$) par rapport aux fumeurs actuels. Cette observation suggère un

possible effet bénéfique de l'arrêt du tabac sur le contrôle métabolique des patients diabétiques.

5. Pronostic rénal :

- Le taux de progression vers l'IRT était similaire entre les fumeurs et les non-fumeurs, et le tabagisme n'a pas été identifié comme un facteur de risque significatif pour l'issue rénale dans l'analyse de régression de Cox (HR = 1.013, p = 0.950).
- Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont également montré des taux de survie rénale similaires entre les deux groupes, que ce soit pour la progression vers l'IRT ou pour le critère composite (doublement de la créatinine sérique ou progression vers l'IRT).

L'étude apporte de nouvelles perspectives sur l'association entre le tabagisme et la fonction rénale chez les patients atteints de DT2 et de néphropathie diabétique. Contrairement aux attentes, le tabagisme n'a pas été associé à un risque accru de dégradation rapide de la fonction rénale dans cette étude. Au contraire, les fumeurs ont présenté un déclin modéré de l'eGFR et des lésions IFTA moins graves par rapport aux non-fumeurs. Cela pourrait indiquer que le tabagisme, bien qu'ayant des effets négatifs sur le système cardiovasculaire, pourrait avoir un effet modifiable sur la perfusion rénale et l'eGFR à certains stades de la néphropathie diabétique.

Les mécanismes sous-jacents à ces observations, notamment l'effet du tabagisme sur la filtration glomérulaire et la néovascularisation dans les stades avancés de la néphropathie diabétique, nécessitent des recherches plus approfondies.

2.9.4 Limites de l'étude

1. **Population restreinte** : L'étude ne concerne que des hommes chinois, ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres populations, en particulier les femmes et les non-Asiatiques.
2. **Suivi limité** : La durée médiane de suivi de 16 mois est relativement courte pour évaluer les effets à long terme du tabagisme sur l'évolution de la néphropathie diabétique. Une période de suivi plus longue permettrait de mieux comprendre les effets chroniques du tabac sur la fonction rénale.
3. **Taille d'échantillon réduite pour certains sous-groupes** : Le nombre d'anciens fumeurs était faible, ce qui pourrait limiter la capacité à détecter des différences significatives entre anciens et actuels fumeurs.
4. **Pas d'analyse chez les femmes** : Les femmes ont été exclues de l'étude en raison d'un nombre insuffisant de fumeuses, ce qui limite la compréhension des effets du tabagisme dans la population féminine.

2.10 A 3-year follow-up analysis of renal function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and an estimated glomerular filtration rate < 90 mL/min/1.73m²[15]

2.10.1 Objectif

L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque associés à une détérioration rapide de la fonction rénale chez les patients âgés atteints de diabète de type 2 (T2DM) et souffrant d'une insuffisance rénale préexistante (taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) inférieur à 90 mL/min/1,73m²).

2.10.2 Méthode

L'étude rétrospective de cohorte a été menée sur des patients âgés de 60 ans et plus atteints de diabète de type 2 (T2DM) et présentant une insuffisance rénale, définie par un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) inférieur à 90 mL/min/1,73 m². La période de suivi a duré trois ans, de juin 2019 à décembre 2022. Les patients inclus ont été suivis à partir de leurs données cliniques et biochimiques, y compris les niveaux de créatinine, de lipides sanguins et d'autres marqueurs rénaux.

Les critères d'inclusion pour les participants étaient les suivants :

- Âge \geq 60 ans
- Diagnostic de T2DM selon les critères des "Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in China (2020 Edition)"
- eGFR < 90 mL/min/1,73 m²
- Données de suivi cliniques et biochimiques disponibles pour une période de 3 ans.

Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de la diminution de l'eGFR sur trois ans :

1. Groupe 1 : Diminution de l'eGFR < 15 %
2. Groupe 2 : Diminution de l'eGFR \geq 15 %

Les données sur le tabagisme ont été collectées pour tous les patients. Le statut de fumeur a été pris en compte dans les analyses statistiques, à la fois en tant que variable isolée dans l'analyse univariée et en combinaison avec d'autres facteurs de risque dans les analyses multivariées.

2.10.3 Résultats

Dans cette étude, le tabagisme est identifié comme un facteur de risque significatif pour la diminution de l'eGFR sur trois ans. Parmi les 242 patients inclus, les fumeurs présentaient un risque accru de dégradation de la fonction rénale par rapport aux non-fumeurs.

1. Prévalence du tabagisme dans les groupes étudiés :

- Dans le groupe des patients ayant une diminution de l'eGFR < 15 % sur trois ans, 10 patients sur 154 étaient fumeurs (soit environ 6,5 %).
- Dans le groupe des patients ayant une diminution de l'eGFR ≥ 15 %, 13 patients sur 88 étaient fumeurs (environ 14,7 %).
- Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,035$), indiquant que le tabagisme est plus fréquent dans le groupe avec une dégradation rénale plus rapide.

2. Analyse de régression logistique univariée :

- L'analyse univariée révèle que le tabagisme est un facteur de risque important, avec un odds ratio (OR) de 2,496 (IC 95 %, 1,045–5,960) et une valeur p de 0,039.
- Cela signifie que les fumeurs ont environ 2,5 fois plus de risque de connaître une dégradation de leur fonction rénale de plus de 15 % sur trois ans que les non-fumeurs.

3. Régression logistique multivariée :

- Lorsque le tabagisme est inclus dans une analyse multivariée avec d'autres variables (comme le niveau de triglycérides), il continue de montrer une tendance à être un facteur de risque, bien que la relation soit légèrement atténuée. Le coefficient B du tabagisme est de 0,764, avec une erreur standard de 0,459, mais la valeur p est de 0,096 (non significative au seuil classique de 5 %).

L'odds ratio ajusté pour le tabagisme dans l'analyse multivariée est de 2,147, avec un intervalle de confiance allant de 0,874 à 5,275. Bien que la relation ne soit plus significative, elle suggère toujours une forte tendance.

Les résultats de l'étude montrent que le tabagisme est un facteur de risque important pour la dégradation de la fonction rénale chez les patients âgés atteints de T2DM. Les fumeurs ont environ 2,5 fois plus de risques de voir leur fonction rénale se détériorer rapidement en comparaison avec les non-fumeurs. Bien que l'association reste importante, des études avec des échantillons plus larges de fumeurs et une meilleure prise en compte des comorbidités sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux cerner l'impact réel du tabagisme dans cette population.

2.10.4 Limites de l'étude

1. **Taille de l'échantillon de fumeurs** : Le nombre total de fumeurs dans l'étude est relativement faible, avec seulement 23 fumeurs sur 242 patients. Cela peut limiter la puissance statistique de l'analyse et soulève la question de la robustesse des résultats concernant le tabagisme.
2. **Population ciblée limitée** : L'étude se concentre uniquement sur les patients âgés de 60 ans et plus avec un T2DM et une insuffisance rénale préexistante,

ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres populations, comme les patients plus jeunes ou ceux sans altération rénale.

3. **Données auto-rapportées** : Il n'est pas précisé si le statut de fumeur a été vérifié cliniquement ou s'il repose sur des déclarations des patients. Les données auto-rapportées peuvent être sujettes à des biais, certains patients pouvant sous-estimer ou ne pas déclarer leur consommation de tabac.
4. **Facteurs confondants potentiels** : L'étude n'a pas contrôlé l'impact d'autres comorbidités pouvant être présentes chez les fumeurs, comme les maladies cardiovasculaires, qui pourraient également contribuer à la dégradation de la fonction rénale. Le manque de prise en compte de ces facteurs peut biaiser les résultats.

3 Résultats principaux

3.1 Impact du tabagisme sur la progression de la néphropathie diabétique

Le tabagisme est identifié comme un facteur de risque majeur de progression accélérée de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2. Les études disponibles soulignent que le tabagisme affecte de manière significative à la fois la fonction rénale et les marqueurs de lésions rénales, tels que l'excrétion d'albumine et le taux de filtration glomérulaire (GFR).

3.1.1 Aggravation de l'albuminurie et du déclin du GFR

- **Chuahirun et al. (2003)** ont montré que le tabagisme et une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) étaient des prédicteurs interdépendants de la progression de la néphropathie diabétique. Cette relation persiste même

lorsque la pression artérielle est contrôlée et que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont utilisés pour ralentir la progression de la maladie. Les fumeurs avaient un taux d'albumine-créatinine (alb-cr) plus élevé, ce qui augmentait le risque de progression vers une néphropathie plus avancée [8].

- **Chuahirun et al. (2004)** ont confirmé que les patients atteints de macroalbuminurie (albuminurie > 300 mg/d) présentaient un déclin accéléré du DFG s'ils étaient fumeurs, même sous traitement antihypertenseur et inhibition de l'ACE. Ils ont montré que les fumeurs avaient un déclin plus rapide du GFR (de 1,03 à 1,25 mg/dL de créatinine), accentuant la progression de la néphropathie [9].

3.1.2 Diminution accélérée du débit de filtration glomérulaire (DFG)

- **Wang et al. (2024)**, dans une étude de suivi de 3 ans sur des patients âgés atteints de diabète de type 2, ont démontré que le tabagisme augmentait le risque de déclin de la fonction rénale. Les fumeurs avec un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) initial inférieur à 90 mL/min/1,73 m² présentaient une dégradation plus rapide de la fonction rénale, avec une diminution du eGFR supérieure à 15 % en 3 ans. Cela montre que le tabagisme aggrave la progression de la néphropathie chez les patients diabétiques [15].
- **De Cosmo et al. (2006)**, dans une étude transversale menée auprès de patients masculins diabétiques, ont également trouvé une association entre le tabagisme et une baisse plus marquée du GFR. Les fumeurs avaient un risque significativement accru de présenter un GFR faible (défini comme <60 ml/min/1,73 m²) par rapport aux non-fumeurs (20,9 % contre 12,0 %), ce qui est un indicateur de déclin rénal [10].

3.1.3 Dégâts structurels rénaux exacerbés par le tabagisme

- **Baggio et al. (2002)** ont exploré l'effet du tabagisme sur la structure glomérulaire des patients diabétiques de type 2 et ont observé que les fumeurs avaient des lésions plus marquées, notamment un élargissement de la membrane basale glomérulaire et une fibrose interstitielle plus sévère. Ces altérations structurelles sont des indicateurs de progression vers des stades plus avancés de la néphropathie [7].

3.2 Bénéfices du sevrage tabagique

L'arrêt du tabagisme a été associé à des effets bénéfiques significatifs sur la fonction rénale chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Plusieurs études mettent en évidence que la cessation tabagique permet de ralentir la progression de la néphropathie, notamment en réduisant l'excrétion urinaire d'albumine et en stabilisant la baisse du GFR.

3.2.1 Réduction de l'albuminurie après l'arrêt du tabagisme

- **Vulgari et al. (2011)** ont mené une étude prospective d'un an sur des patients nouvellement diagnostiqués avec un diabète de type 2 et une microalbuminurie. Parmi les patients qui ont cessé de fumer, 72,6 % ont vu leur albuminurie diminuer de manière significative, contre seulement 22,5 % chez ceux qui ont continué à fumer. L'arrêt du tabagisme a également permis d'améliorer d'autres paramètres métaboliques comme la glycémie et la pression artérielle, ce qui suggère que le sevrage tabagique est crucial pour ralentir la progression de la néphropathie dès les premiers stades de la maladie [12].

3.2.2 Stabilisation de la fonction rénale

- **Phisitkul et al. (2008)** ont confirmé que l'arrêt du tabagisme permettait de stabiliser la microalbuminurie et de ralentir la progression vers une macroalbuminurie chez les patients sous traitement par inhibiteurs de l'ACE. Les fumeurs qui ont arrêté ont montré une stabilisation de l'albuminurie et une baisse plus lente du GFR comparé à ceux qui continuaient à fumer [11].
- **Chuahirun et al. (2004)** ont également observé que l'arrêt du tabagisme permettait de diminuer l'excrétion d'albumine urinaire et d'améliorer la fonction rénale chez les patients atteints de microalbuminurie [9].

3.2.3 Amélioration du DFG suite à l'arrêt du tabagisme

- **Ohkuma et al. (2016)** ont révélé que le sevrage tabagique avait des effets bénéfiques mesurables sur la fonction rénale, avec une amélioration du GFR estimé par la créatinine et la cystatine C. Cette amélioration était observée de manière dose-dépendante, avec une amélioration plus marquée chez les patients qui avaient cessé de fumer depuis plus longtemps [13].
- **Han et al. (2018)** ont montré que les patients qui ont arrêté de fumer avaient une stabilisation plus prononcée de leur eGFR, en particulier chez les patients plus jeunes et ceux présentant une rétinopathie diabétique [14].

3.3 Tabagisme et progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT)

Le tabagisme est également associé à un risque accru de progression vers l'insuffisance rénale terminale, même chez les patients diabétiques de type 2 sous traitement recommandé. Les études montrent que le tabagisme continue d'exercer un effet néfaste, augmentant le risque de doublement de la créatinine sérique et d'évolution vers l'IRT.

- **Chuahirun et Wesson (2002)** ont montré que les fumeurs atteints de néphropathie diabétique présentaient une progression plus rapide de la créatinine plasmatique, passant de 1,05 mg/dL à 1,78 mg/dL chez les fumeurs comparé à 1,32 mg/dL chez les non-fumeurs après un suivi de 64 mois. Cela indique que le tabagisme demeure un facteur de risque majeur pour l'insuffisance rénale terminale, même sous traitement par inhibiteurs de l'ACE [6].
- **Phisitkul et al. (2008)** ont confirmé que la poursuite du tabagisme aggravait la progression de la néphropathie diabétique de type 2, augmentant ainsi le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ils ont également montré que l'arrêt du tabagisme permettait de ralentir cette progression [11].

3.4 Conclusion générale

L'analyse des études montre que la prescription d'un sevrage tabagique par les médecins généralistes est cruciale pour prévenir la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2. Le tabagisme exacerbe non seulement la microalbuminurie et accélère la baisse du GFR, mais augmente aussi considérablement le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale. À l'inverse, l'arrêt du tabac permet de stabiliser la fonction rénale, de réduire l'excrétion urinaire d'albumine, et de ralentir la progression vers les stades avancés de la néphropathie.

Discussion

1 Principaux résultats

1.1 Tabagisme et progression de la néphropathie diabétique

Le tabagisme a été clairement identifié comme un facteur de risque majeur pour la progression de la néphropathie diabétique. De nombreuses études montrent que les fumeurs diabétiques présentent un risque accru de détérioration de la fonction rénale par rapport aux non-fumeurs. L'albuminurie, marqueur clé de la néphropathie, est plus élevée chez les fumeurs, et la dégradation du taux de filtration glomérulaire (GFR) est plus rapide chez ces patients. Ces résultats confirment que le tabagisme exerce un effet délétère direct sur les reins, potentiellement via des mécanismes tels que le stress oxydatif, l'inflammation, et les dommages vasculaires, comme cela a été souligné dans les travaux de Baggio et al., qui ont mis en évidence l'hyperfiltration glomérulaire chez les fumeurs [7].

1.2 Bénéfices du sevrage tabagique

L'un des résultats les plus significatifs de cette revue est que l'arrêt du tabac permet une amélioration de la fonction rénale, même chez des patients diabétiques de type 2 avec des signes précoces de néphropathie, comme la microalbuminurie. Les études incluses dans cette revue montrent que l'arrêt du tabac entraîne une réduction significative de l'excrétion urinaire d'albumine et une stabilisation du GFR. Par exemple, l'étude sur les effets du sevrage tabagique a démontré une réduction de l'albuminurie dès six mois après l'arrêt chez les ex-fumeurs, avec une amélioration concomitante des paramètres métaboliques tels que la glycémie et la pression artérielle.

1.3 Importance d'une intervention précoce

Les données suggèrent que l'intervention précoce en matière de sevrage tabagique est cruciale pour ralentir ou stopper la progression de la néphropathie diabétique. Les patients qui arrêtent de fumer dans les premières années suivant le diagnostic de diabète semblent tirer les bénéfices les plus importants en termes de stabilisation de la fonction rénale. Cela est en phase avec les observations de certaines études qui ont mis en évidence que le tabagisme accélère la dégradation de la fonction rénale, particulièrement chez les patients avec une albuminurie plus avancée. L'arrêt du tabac dans ces cas permet non seulement de ralentir la progression de la maladie, mais aussi de maximiser l'efficacité des traitements médicamenteux, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), qui sont souvent utilisés pour contrôler la pression artérielle et la néphropathie.

2 Discussion de la méthode

Les forces de cette thèse sont :

1. **Sélection méthodique des études** : La sélection des articles a été réalisée de manière rigoureuse, en respectant des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis, ce qui garantit la pertinence des études incluses pour répondre à la question de recherche.
2. **Utilisation de bases de données reconnues** : PubMed, Embase et Web of Science ont été choisies, qui sont des sources fiables et respectées dans la littérature médicale, assurant la robustesse des recherches bibliographiques.
3. **Revue narrative structurée** : L'approche narrative permet d'explorer en profondeur le contexte et les résultats des études, en intégrant des éléments qualitatifs qui sont parfois ignorés dans des revues systématiques.

4. **Double lecture pour minimiser les biais de sélection** : La validation des articles par une double lecture est une méthode efficace pour réduire les biais dans la sélection des études.
5. **Synthèse complète des résultats** : Chaque étude incluse est décrite en détail (méthodologie, résultats, limites), permettant une vue d'ensemble approfondie des différentes études traitant de l'impact du tabagisme sur la néphropathie diabétique.

Les faiblesses de cette thèse sont :

1. **Absence d'une analyse quantitative (méta-analyse)** : Une revue narrative, bien que riche en détails, manque parfois de la rigueur quantitative d'une méta-analyse. L'absence de méta-analyse limite la capacité à synthétiser les résultats de manière statistiquement solide.
2. **Petite taille d'échantillon des études incluses** : Certaines études incluses comportent des échantillons de petite taille, ce qui réduit la généralisation des résultats. Cela peut biaiser les conclusions, en particulier lorsque des études individuelles influencent fortement les résultats.
3. **Problèmes de disponibilité des textes complets** : Certains articles sélectionnés n'ont pas pu être récupérés en texte intégral, ce qui limite la revue et peut potentiellement introduire un biais de publication.
4. **Limitation temporelle** : La recherche s'est arrêtée en septembre 2024, ce qui exclut les études plus récentes, susceptibles d'apporter des données complémentaires sur la question.
5. **Biais de sélection et d'inclusion potentiels** : Bien que l'étape de double lecture aide à minimiser les biais, il reste toujours possible que certaines études pertinentes aient été exclues en raison de critères subjectifs.

Malgré ces résultats prometteurs, plusieurs limitations des études doivent être prises en compte. Premièrement, la taille des échantillons dans plusieurs des études analysées reste limitée, en particulier concernant le sous-groupe des fumeurs. Deuxièmement, la majorité des études se concentrent sur des populations spécifiques, souvent limitées à des hommes ou à des patients âgés, ce qui peut limiter la généralisation des résultats. De plus, les études transversales ne permettent pas d'établir de relations causales solides entre le tabagisme, son arrêt, et la progression de la néphropathie diabétique. Une autre limite majeure est qu'aucune des études analysées n'a été réalisée spécifiquement dans un cadre de soins primaires. Les résultats obtenus en milieu hospitalier ou dans des contextes spécialisés peuvent différer des réalités rencontrées par les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne, où la prise en charge des patients diabétiques est plus intégrée et contextuelle.

3 Perspectives / significativité clinique

Pour les médecins généralistes, ces résultats soulignent l'importance de la promotion active du sevrage tabagique chez les patients diabétiques de type 2, notamment ceux présentant des signes précoces de néphropathie. Le rôle des médecins généralistes est central pour initier et soutenir des programmes de sevrage tabagique. En parallèle, un suivi régulier de la fonction rénale chez ces patients est essentiel afin de détecter précocement tout signe de progression vers une néphropathie plus sévère. Les médecins devraient également sensibiliser leurs patients aux effets synergiques entre le tabagisme et d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension et un mauvais contrôle glycémique, qui aggravent davantage les complications microvasculaires.

Références

- [1] Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas n.d. <https://diabetesatlas.org/> (accessed October 17, 2024).
- [2] E. Thervet. Néphropathie diabétique. *Néphrologie* 2022. [https://doi.org/10.1016/S1762-0945\(22\)86770-X](https://doi.org/10.1016/S1762-0945(22)86770-X).
- [3] Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé. Inserm n.d. <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/> (accessed October 17, 2024).
- [4] Villar E. Maladies rénales liées aux diabètes : épidémiologie et coûts. *Médecine Mal Métaboliques* 2011;5:S2–7. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70052-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70052-9).
- [5] Su S, Wang W, Sun T, Ma F, Wang Y, Li J, et al. Smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1801–7. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1638-3>.
- [6] Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2002;39:376–82. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.30559>.
- [7] Baggio B, Budakovic A, Dalla Vestra M, Saller A, Bruseghin M, Fioretto P. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol JASN* 2002;13:2730–6. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000032422.81130.68>.
- [8] Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, Wesson DE. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2003;41:13–21. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50009>.
- [9] Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, Seipel T, Khanna A, Harrist RB, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2004;327:57–67. <https://doi.org/10.1097/00000441-200402000-00001>.
- [10] De Cosmo S, Lamacchia O, Rauseo A, Viti R, Gesualdo L, Pilotti A, et al. Cigarette smoking is associated with low glomerular filtration rate in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2467–70. <https://doi.org/10.2337/dc06-0940>.
- [11] Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Simoni J, Rajab H, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008;335:284–91. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318156b799>.
- [12] Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus:

- A 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60:1456–64. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.02.014>.
- [13] Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res* 2016;39:744–51. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.51>.
- [14] Han Q, Wang S, Zhang J, Zhang R, Guo R, Wang Y, et al. The association between cigarette smoking and diabetic nephropathy in Chinese male patients. *ACTA Diabetol* 2018;55:1131–41. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1197-9>.
- [15] Wang S-F, Zhang H-Y, Dai H-J, Gong J, Wang Y, He Y, et al. A 3-year follow-up analysis of renal function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and an estimated glomerular filtration rate <90 mL/min/1.73m²: A retrospective cohort study. *Med U S* 2024;103. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038865>.

Annexe 1

Equation PUBMED :

((("Diabetic Nephropathies"[Mesh]) AND ("Smoking"[Mesh] OR "Smoking Cessation"[Mesh]) NOT ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh] OR "Kidney Transplantation"[Mesh]))

Equation WEB OF SCIENCE :

(diabetic kidney disease OR diabetic kidney diseases OR diabetic nephropathy OR kidney disease, diabetic OR kidney diseases, diabetic OR nephropathies, diabetic OR nephropathy, diabetic) AND (smoking) NOT ((Diabetes Mellitus, Type 1) OR (Kidney Failure, Chronic) OR (hemodialysis) OR (Kidney Transplantation)) (Title, abstract, keyword)

Equation EMBASE :

'diabetic nephropathy':ti,ab,kw AND 'smoking':ti,ab,kw NOT 'chronic kidney failure':ti,ab,kw NOT 'hemodialysis':ti,ab,kw NOT 'kidney transplantation':ti,ab,kw NOT 'insulin dependent diabetes mellitus':ti,ab,kw

Annexe 2

Titre de l'étude	Auteurs	Type d'étude	Taille de l'échantillon & Population	Principaux résultats	Limites
Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropaty despite ACE inhibition	Chuahirun et Wesson (2002)	Étude prospective, 5 ans de suivi	33 patients atteints de néphropathie diabétique de type 2	Le tabagisme prédit un déclin plus rapide de la fonction rénale chez les patients sous traitement par IEC et contrôle de la pression artérielle.	Étude avec un échantillon réduit.
Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients	Baggio et al. (2002)	Étude transversale avec biopsie rénale	96 patients diabétiques de type 2	Les fumeurs ont des altérations glomérulaires plus marquées et un taux de filtration glomérulaire plus élevé que les non-fumeurs.	Étude limitée aux patients avec une néphropathie diabétique et basée sur des biopsies
Cigarette Smoking and Increased Urine Albumin Excretion Are Interrelated Predictors of Nephropathy Progression in Type 2 Diabetes	Chuahirun et al. (2003)	Étude prospective, 5 ans de suivi	84 patients atteints de diabète de type 2 et hypertension, sous contrôle de la pression artérielle et IEC	Le tabagisme et l'excrétion urinaire d'albumine sont des prédicteurs de la progression de la néphropathie malgré le traitement antihypertenseur et la prescription d'IEC.	L'étude se concentre sur des patients atteints de macroalbuminurie

Cigarette Smoking Exacerbates and Its Cessation Ameliorates Renal Injury in Type 2 Diabetes	Chuahirun et al. (2004)	Étude prospective	157 patients atteints de diabète de type 2 avec micro- et macro-albuminurie	Le tabagisme aggrave la progression des lésions rénales, tandis que l'arrêt du tabac l'améliore, même sous traitement par IEC.	Suivi court et nombre de patient ayant arrêtés de fumer faible
Cigarette Smoking Is Associated With Low Glomerular Filtration Rate in Male Patients With Type 2 Diabetes	De Cosmo et al. (2006)	Étude transversale	316 hommes atteints de diabète de type 2	Le risque de faible DFG est significativement plus élevé chez les fumeurs actifs, aggravé par le syndrome métabolique.	L'échantillon se limite aux hommes, ne tient pas compte des femmes diabétiques.
Continued Smoking Exacerbates but Cessation Ameliorates Progression of Early Type 2 Diabetic Nephropathy	Phisitkul et al. (2008)	Étude prospective, 5 ans de suivi	91 patients atteints de diabète de type 2 et micro-albuminurie	Le tabagisme accélère la progression de la microalbuminurie vers la macro-albuminurie, tandis que l'arrêt du tabac ralentit cette progression.	Étude limitée aux patients atteints de microalbuminurie sous IEC
Smoking cessation predicts amelioration of micro-albuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : A 1-year prospective study	Voulgari et al. (2011)	Étude prospective, suivi d'un an	193 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués avec micro-albuminurie	L'arrêt du tabac a réduit de manière significative la microalbuminurie et amélioré le contrôle métabolique.	Taille d'échantillon limitée, période de suivi courte

<p>Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry</p>	<p>Ohkuma et al. (2016)</p>	<p>Étude transversale</p>	<p>2770 hommes japonais atteints de diabète de type 2</p>	<p>Le tabagisme augmente le taux de filtration glomérulaire (TFG) basé sur la créatinine, mais diminue celui basé sur la cystatine C. L'arrêt du tabagisme améliore la fonction rénale.</p>	<p>Étude limitée aux hommes au Japon, risque de non-généralisabilité.</p>
<p>The association between cigarette smoking and diabetic nephropathy in Chinese male patients</p>	<p>Han et al. (2018)</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>223 hommes avec néphropathie diabétique prouvée par biopsie</p>	<p>Le tabagisme est associé à des lésions rénales structurales plus graves et à un déclin plus rapide du TFG.</p>	<p>Étude centrée sur des hommes en Chine, pas de suivi à long terme.</p>
<p>A 3-year follow-up analysis of renal function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and an estimated glomerular filtration rate < 90 mL/min/1.73m²</p>	<p>Wang et al. (2024)</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective, suivi de 3 ans</p>	<p>242 patients âgés atteints de diabète de type 2</p>	<p>Le tabagisme est associé à un déclin plus rapide du TFG chez les patients âgés.</p>	<p>Limité à une population âgée, pas généralisable aux plus jeunes.</p>

AUTEUR : Nom : PELCENER

Prénom : MARTIN

Date de soutenance : 10/01/2025

Titre de la thèse : Revue de littérature sur l'impact du sevrage tabagique sur la progression de la néphropathie diabétique en médecine générale

Thèse - Médecine - Lille « 2025 »

Cadre de classement : Médecine générale

DES : Médecine générale

Mots-clés : diabète de type 2, néphropathie diabétique, tabagisme actif, prévention

Résumé :

Contexte : Le diabète de type 2 est une pathologie chronique en expansion mondiale, affectant actuellement plus de 537 millions de personnes. Parmi les complications microvasculaires, la néphropathie diabétique (ND) est l'une des plus graves, touchant 20 à 40 % des patients. Cette affection peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). Le tabagisme est identifié comme un facteur de risque majeur aggravant les complications diabétiques, en particulier la progression de la ND. Toutefois, l'impact du sevrage tabagique, prescrit en médecine générale, sur la prévention secondaire de la progression de la ND chez les patients atteints de diabète de type 2 reste sous-étudié.

Matériel et méthodes : Cette revue narrative de la littérature a été menée en recherchant des articles dans les bases de données PubMed, Embase, et Web of Science jusqu'au 15 septembre 2024. Les articles inclus devaient aborder l'impact du tabagisme sur la progression de la ND chez les patients diabétiques de type 2. Les études portant sur des patients avec diabète de type 1, des patients en phase d'insuffisance rénale terminale, ou les revues systématiques et méta-analyses ont été exclues. Au total, 10 articles ont été retenus après double lecture des titres, résumés et textes complets.

Résultats : Les études analysées montrent que le tabagisme aggrave significativement la progression de la ND. Il entraîne une augmentation rapide de l'albuminurie et une accélération du déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG). En revanche, plusieurs études démontrent que l'arrêt du tabac permet de stabiliser ou d'améliorer ces paramètres, avec une réduction de l'albuminurie et une stabilisation du DFG dans les six mois suivant le sevrage. Ces bénéfices sont particulièrement visibles chez les patients ayant arrêté de fumer au début de la progression de la maladie. Le tabagisme exacerbe également le risque d'évolution vers l'IRT même sous traitement antihypertenseur.

Conclusion : Le sevrage tabagique apparaît comme une intervention essentielle pour prévenir la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2. Les médecins généralistes jouent un rôle clé dans la promotion et la prescription du sevrage, permettant de ralentir la progression des lésions rénales. Les études soulignent l'importance d'une intervention précoce pour maximiser les bénéfices du sevrage. Toutefois, des recherches supplémentaires, notamment en milieu de soins primaires, sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Assesseurs : Monsieur le Docteur Marc BAYEN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Gabrielle LISEMBARD