

Nouveaux outils impactant le pronostic de MRC : conseils pour une utilisation clinique sûre

www.medscape.org/interview/ckd-prognosis-french

Dr Peter Rossing, MD, DMSc : Bonjour je m'appelle Peter Rossing, je suis responsable de recherche sur les complications au Steno Diabetes Center à Copenhague, et professeur au service de médecine clinique de l'université de Copenhague. Bienvenue à ce programme intitulé : Nouveaux outils impactant le pronostic de MRC : conseils pour une utilisation clinique sûre. Le professeur Sami Hadjadj m'accompagne aujourd'hui. Il est endocrinologue au service d'endocrinologie, diabète et nutrition du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes en France. Bienvenue, Sami.

Dr Sami Hadjadj, MD : Merci, Peter.

Dr Rossing : Notre discussion, au pied levé d'aujourd'hui, aborde les connaissances sur les bénéfices en termes d'efficacité clinique et de d'effet sur le pronostic des nouvelles options thérapeutiques de la maladie rénale chronique (MRC). Nous nous concentrerons en particulier sur l'utilisation en toute sécurité des antagonistes sélectifs des récepteurs des minéralocorticoïdes non stéroïdiens ou ARM en abrégé, dans la pratique clinique. Pour poser les bases, la maladie rénale et le diabète sont deux problèmes importants dans le monde. L'International Diabetes Federation (IDF) vient d'estimer que la prévalence mondiale du diabète dépasse 500 millions et dans un avenir proche, d'ici 2045, ce sont près de 800 millions de personnes qui seront atteintes de diabète. Avec cette augmentation du nombre de personnes diabétiques, davantage sont exposées au risque de décès dû aux complications du diabète. La MRC liée au diabète, ou maladie rénale diabétique (MRD), est également en augmentation. Nous avons des données mondiales qui prouvent le lien entre le diabète et la maladie rénale, qui touche 50 % des personnes diabétiques. Dans certaines régions, ce chiffre atteint 68 % de personnes touchées par une maladie rénale ; le diabète et la maladie rénale sont donc effectivement des affections prévalentes.

Nous savons également que les personnes atteintes de diabète et présentant à la fois une albuminurie élevée et un DFGe faible sont exposées à un risque élevé de mortalité globale, comme le montre une étude du NHANES. En outre, le risque par exemple d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque (HIC) est plus élevé car la diminution du DFGe et l'accroissement de l'albuminurie augmentent tous deux le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. En fait, le diabète et la maladie rénale sont très problématiques. Avec cette courte introduction, Sami, que pouvez-vous nous dire ? Que pouvons-nous faire pour réellement ralentir cette évolution de la maladie rénale ? Comment pouvons-nous l'identifier et que pouvons-nous faire pour l'arrêter ?

Dr Hadjadj : Merci, Peter. Je pense qu'en premier lieu, nous devons identifier puis traiter, et juste pour illustrer ce point, je souhaiterais revenir sur un tableau que vous avez présenté, celui du KDIGO, que vous connaissez bien. La lettre « G » correspond au débit de filtration glomérulaire, DFG, et la lettre « A » représente l'albuminurie ou le ratio albumine:créatinine (ACR). Ici vous êtes dans le vert sur la gauche, dans le coin en haut à gauche, et dans le coin en bas à droite vous êtes dans le rouge, vous passez d'une albuminurie à une albuminurie très sévèrement accrue, vous passez d'un DFG normal ou élevé à un DFG sévèrement réduit. Et en gardant ce tableau du KDIGO en tête, vous identifiez véritablement et efficacement les personnes qui doivent être prises en charge et qui doivent recevoir le bon traitement. Et c'est exactement ce que l'ADA recommande : vous devez évaluer l'ACR urinaire et le DFG estimé une fois par an, et vous devez le faire plus souvent en cas d'anomalie.

Le KDIGO a également mentionné que nous devons envisager des modifications associées au mode de vie et certains traitements spécifiques, notamment des inhibiteurs de SGLT2 et des inhibiteurs du SRAA. Toutefois, même si nous prenons en charge la glycémie et la pression artérielle, nous constatons qu'il reste des besoins non satisfaits et que l'inflammation et la fibrose sont des biomarqueurs conceptuels nouveaux ou importants et des vecteurs de MRC dans le DT2. Et juste pour illustrer ce point et l'importance de l'antagonisme des récepteurs des minéralocorticoïdes, nous devons tenir compte du fait que les maladies cardio-rénales sont associées à une suractivation des récepteurs des minéralocorticoïdes. Et donc, le blocage de la suractivation de ces récepteurs peut ralentir la maladie rénale chronique. Si nous y parvenons, nous pouvons constater que nous prendrons en charge 3 vecteurs différents. Nous pouvons utiliser des médicaments qui ciblent l'hémodynamique, avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), un agent bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ou un thiazide ou d'autres agents anti-hypertenseurs et des inhibiteurs du cotransporteur 2 de sodium-glucose (SGLT2) avec cet effet favorable sur la pression artérielle.

Ensuite, nous devons envisager le contrôle métabolique, et ceci a été déterminé depuis longtemps, nous devons prendre en charge le contrôle métabolique avec certains agents qui ont des avantages particuliers, tels que les inhibiteurs de SGLT2, mais aussi des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), la metformine et d'autres agents. Mais même avec ces médicaments, nous ne traitons toujours pas l'inflammation et la fibrose, et cet objectif peut être atteint par des ARM.

Dr Rossing : Merci pour cette présentation sur le besoin de nouvelles interventions qui pourraient bloquer l'inflammation et la fibrose et sur le rôle de la finirénone qui a été testée dans ce programme de phase 3. Pouvez-vous nous donner davantage de détails sur l'efficacité clinique des ARM non stéroïdiens ?

Dr Hadjadj : Bien sûr. Et juste pour vous informer, deux médicaments sont importants dans ce contexte : la finirénone, que nous détaillerons un peu plus, et l'ésaxirénone, qui a été développée et approuvée pour le traitement de l'hypertension essentielle au Japon.

Si vous en êtes d'accord, je vais vous présenter l'efficacité des ARM non stéroïdiens, et c'est très intéressant de vous communiquer les détails de la méta-analyse sur l'ensemble des données de FIDELITY. Le programme FIDELITY regroupe l'étude FIDELIO-DKD sur les événements rénaux et l'étude FIGARO-DKD sur les événements cardiovasculaires. Prises ensemble, ces études ont porté sur plus de 13 000 patients randomisés, tous atteints de DT2, avec des résultats importants en termes de critères composites cardiovasculaires et de critères composites rénaux. Juste pour commencer, l'étude FIGARO-DKD sur les événements cardiovasculaires portait sur des personnes G1 et G2 avec différents niveaux d'albuminurie, tandis que l'étude FIDELIO-DKD, sur les événements rénaux, se concentrait davantage sur des personnes avec un DFGe plus avancé et une excrétion élevée d'albumine urinaire. Prises ensemble, vous pouvez observer que nous aurons une grande variété de personnes prises en compte ici, toutes avec une excrétion d'albumine urinaire accrue, modérément ou sévèrement accrue, et différents stades de DFGe.

Pour commencer, FIDELIO-DKD, l'étude portant principalement sur les événements rénaux, a pu montrer que la finirénone associée à un agent bloquant le SRAA titré a pu diminuer le nombre de personnes parvenant à une diminution soutenue d'au moins 40 % du DFGe par rapport à la référence. Et sur la gauche de la diapositive, il s'agit du même type d'image que sur la partie droite avec la diminution soutenue de 40 % ou plus du DFGe par rapport à la référence. Ce chiffre est diminué de plus de 20 %. Passons maintenant à d'autres résultats concordants : vous pouvez voir que le message est très concordant pour l'insuffisance rénale ou pour la diminution soutenue de plus de 75 % du DFGe par rapport à la référence, le chiffre diminue de 24 % avec la finirénone par rapport au placebo.

Regardons rapidement l'étude FIGARO-DKD, sur le pronostic cardiovasculaire : ici, le critère primaire est le délai jusqu'à la survenue d'un décès CV, d'un infarctus du myocarde (IDM) non fatal, un accident vasculaire cérébral non fatal ou une HIC, et vous pouvez observer que la finérénone associée à un agent bloquant le SRAA titré a pu diminuer cette issue principale de 13 %. Vous pouvez également voir ici sur cette diapositive que cette réduction était principalement due à quelque chose qui est très important pour les patients, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui est diminuée de manière significative de 29 % avec la finérénone par rapport au placebo. Et également, si nous rassemblons tous ces éléments dans l'analyse FIDELITY, nous avons plus de 13 000 personnes, et vous pouvez constater que ces études rénales et cardiovasculaires prises ensemble montrent que le nombre de personnes présentant ce critère cardiovasculaire principal diminue de 14 %. Si vous observez le critère rénal, le doublement de la créatinine sérique, à savoir une augmentation de 57 % du DFGe, vous pouvez voir que la finérénone a diminué ce risque de 23 %, avec seulement 60 patients devant être traités pendant la durée de l'étude de 3 ans.

Dr Rossing : Merci, ces données sont très intéressantes et il est encourageant d'observer un bénéfice homogène au niveau cardiovasculaire et au niveau rénal, et également cet avantage sur l'HIC. Évidemment, lorsque nous observons ces excellentes données, il est important d'examiner tout d'abord comment ces nouveaux antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes se situent par rapport aux anciens, et si cela affecte la sélection du traitement. Comme vous le savez, la spironolactone a des effets indésirables sexuels qui ne sont pas observés avec la finérénone, et également le risque d'hyperkaliémie est moins présent dans les études qui ont comparé la spironolactone et la finérénone.

En analysant les études, nous avons observé une augmentation moyenne du potassium de moins de 0,2 mmol dans les essais menés sur la finérénone. Mais bien sûr, nous ne devons pas seulement examiner l'augmentation moyenne du potassium, mais également le nombre d'événements d'hyperkaliémie. L'hyperkaliémie est plus fréquente avec un traitement par un composé de type finérénone : 14 % des personnes dans l'analyse FIDELITY présentaient une hyperkaliémie avec la finérénone, mais celle-ci se produit également sans finérénone chez 7 % des patients, ce qui reflète un résultat fréquent dans la maladie rénale. Nous n'avons heureusement pas observé de décès dus à l'hyperkaliémie, et les cas d'hyperkaliémie entraînant l'interruption étaient en réalité également très rares, seules 1,7 % des personnes ont dû arrêter en raison d'une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie pouvait donc être prise en charge : il faut simplement la rechercher et donner des conseils pratiques à son sujet. Vous pouvez dire « Pour commencer, vous devez avoir des taux normaux de potassium. Si votre DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², vous commencez par 10 mg de finérénone et si vous avez un DFGe supérieur à 60 ml/min/1,73 m², vous commencez à la dose maximale de 20 mg. » Ensuite, vous surveillez le potassium au bout d'un mois, puis tous les 4 mois, et si les taux de potassium sont inférieurs à 4,8 mmol/l, vous pouvez passer de 10 mg à 20 mg, si vous aviez commencé à ce niveau. Et sinon, il vous suffit de garder la même dose, sauf si le potassium est supérieur à 5,5 mmol/l : dans ce cas, vous devez suspendre la finérénone et prendre en charge l'hyperkaliémie, peut-être instaurer un diurétique ou donner des conseils alimentaires, puis lorsque le potassium repasse sous 5 mmol/l, vous pouvez envisager de réinstaurer la finérénone. Pouvez-vous essayer de mettre la finérénone en perspective dans l'algorithme de traitement, Sami ?

Dr Hadjadj : Bien, Peter. Je pense que le programme FIDELITY nous informe sur la position adéquate de ce traitement. Tout d'abord, sans aucun doute, nous devons utiliser les traitements utiles et approuvés, donc en premier lieu un agent bloquant le SRAA, puis les inhibiteurs de SGLT2, comme cela est rappelé dans toutes les recommandations actuelles. Mais ensuite, nous devons réellement aller droit au but et envisager d'utiliser des ARM non stéroïdiens comme troisième pilier du traitement. Et ce qui est important ici, c'est que si nous pouvons les utiliser, nous avons les 3 piliers : c'est formidable. Et si l'un des autres piliers, les inhibiteurs de SGLT2 par exemple, ou l'agent bloquant le SRAA, ne sont pas bien tolérés, nous pouvons utiliser uniquement deux d'entre eux, mais il faut vraiment envisager une intervention sur plusieurs cibles. Cette stratégie a été approuvée par l'ADA, qui a recommandé une telle approche cette année, et je pense que c'est vraiment la nouvelle norme de soins que nous devons envisager ici.

Dr Rossing : Merci à vous. Je pense qu'il s'agit d'un message important, et juste pour résumer, nous pourrions dire tout d'abord que la maladie rénale et le diabète sont des problèmes prévalents et que nous devons dépister la maladie rénale dans la population atteinte de diabète. Nous devons également tenir compte du fait que l'inflammation et la fibrose sont d'importants médiateurs de l'évolution de la maladie rénale chronique et que ce point n'est pas vraiment résolu par les traitements que nous avons utilisés jusqu'à maintenant. La suractivation des récepteurs des minéralocorticoïdes induit cette inflammation et cette fibrose, et si nous pouvons bloquer la suractivation de ces récepteurs, cela aidera, comme vous venez de le démontrer. La finérénone est le premier médicament de la classe des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes non stéroïdiens. Elle est indiquée pour réduire le risque de diminution de la fonction rénale, d'apparition d'une insuffisance rénale et de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ainsi que d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, pour lesquels nous avons vraiment observé un bénéfice. L'impact potentiel de la réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale, de l'infarctus non fatal et de la dialyse à long terme peut être important et représente une charge considérable au niveau de la société et des soins de santé. Nous pouvons donc réellement en tirer un bénéfice si nous l'introduisons. Merci, Sami, pour cette discussion intéressante et pour nous avoir fourni ces données utiles. Merci à tous d'avoir participé à cette activité. Poursuivez en répondant aux questions qui vont suivre et remplissez le formulaire d'évaluation.

Ceci est une transcription textuelle qui n'a pas été révisée.

Avertissement

Ce document est fourni uniquement à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (Continuing Medical Education, CME) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez <https://www.medscape.org/viewarticle/971588>.

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur [medscape.org](https://www.medscape.org). Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC