

Nouvelles options de traitement de la MRC chez les diabétiques de type 2 - Évaluation des derniers résultats des essais phares

www.medscape.org/interview/type-2-diabetes-french

Dr Jolanta Malyszko, MD, PhD : Bonjour ! Je m'appelle Jolanta Malyszko et je travaille au département de néphrologie, dialyse et médecine interne de l'université de médecine de Varsovie, en Pologne. Je suis ravie de vous accueillir dans ce programme intitulé *Nouvelles options de traitement de la MRC chez les diabétiques de type 2 : Évaluation des derniers résultats des essais phares*. Eugene Wright, du Charlotte Area Health Education Center, Charlotte, Caroline du Nord, États-Unis, se joint à moi aujourd'hui. Je vous souhaite la bienvenue, Eugène. Ce programme sera très rapide. Tout comme dans nos cliniques très fréquentées. Nous n'avons que 60 à 120 secondes, 1 à 2 minutes pour répondre aux questions. Installez-vous bien, et commençons. Pour commencer, Eugène, pourriez-vous nous présenter en une minute la situation épidémiologique et la charge économique humaine de la maladie rénale chronique (MRC) dans le diabète de type 2 (DT2) ?

Dr Eugene Wright Jr., MD : Bien sûr. Sur les 34 millions d'américains atteints de T2D, environ 40 % ont une MRC. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale et la MRC associée au DT2 multiplie par 2 ou 3 le risque d'événements cardiovasculaires. On estime que plus d'un adulte américain sur 7 est atteint d'une MRC. C'est-à-dire environ 37 millions de personnes. En 2017, le traitement des bénéficiaires de Medicare atteints de maladies rénales chroniques a coûté plus de 84 milliards de dollars et le traitement des personnes atteintes de maladie rénale en phase terminale (MRPT) a coûté 36 milliards de dollars supplémentaires. Dans une étude menée auprès d'adultes atteints de DT2 dans 466 cabinets de médecine générale, la protéinurie, le rapport albuminurie-créatininurie et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) n'avaient pas été testés chez 51 %, 53 % et 15 % des patients, respectivement, au cours des 15 mois précédents. Plus de la moitié, soit environ 54 %, étaient atteints d'une MRC de stade 1 à 5, mais seuls 12 % de ces patients avaient été identifiés par les cliniciens comme étant atteints de MRC.

Dr Malyszko : Bon début, Eugène, et des chiffres qui sont importants. Mais nous n'en avons pas fini, j'ai une autre question à vous poser. Où vous situez-vous concernant le traitement des cibles primaires de la progression de la maladie avec la norme de soins actuelle ? Vous avez 2 minutes.

Dr Wright : 3 principaux facteurs peuvent contribuer à la progression de la maladie rénale chronique. Il y a les facteurs hémodynamiques, généralement liés à l'élévation de la pression artérielle, les facteurs métaboliques, liés à l'élévation du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c), et les facteurs inflammatoires et fibrotiques, qui sont liés à la suractivation des récepteurs minéralocorticoïdes. On pense qu'ils contribuent à la fibrose et à l'inflammation. Sachant cela et en se souvenant des données antérieures selon lesquelles la MRC est souvent non diagnostiquée chez les patients atteints de DT2, nous devons améliorer la communication entre les différentes spécialités qui prennent en charge ces patients. Les normes de soins pour la MRC et le DT2 visent principalement les facteurs métaboliques et hémodynamiques. Cependant, ces facteurs inflammatoires et fibrotiques rénaux, liés à la suractivation du récepteur des minéralocorticoïdes et contribuant à l'inflammation et à la fibrose, sont largement ignorés. L'inflammation et la fibrose constituent des cibles thérapeutiques potentielles pour lutter contre le risque de MRC dans le cadre du DT2. On pense que l'inflammation et la fibrose sont liées à la suractivation du récepteur des minéralocorticoïdes.

Jolanta, c'est votre tour d'être interrogée. Pour continuer sur ce sujet, pourriez-vous nous parler brièvement des preuves dont nous disposons qui soutiennent l'inflammation et la fibrose comme facteurs indépendants de la maladie rénale chronique dans la progression du diabète de type 2 ?

Dr Malyszko : Merci, Eugene. Comme nous le savons, le DT2 et la MRC provoquent tous deux une inflammation subclinique. L'étude CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) nous a montré que les biomarqueurs inflammatoires sont associés à une progression plus rapide de la MRC. Qui plus est, la progression de la MRC était plus fréquente chez les patients présentant les taux plasmatiques de fibrinogène et de TNF-alpha les plus élevés. De plus, les niveaux plasmatiques élevés de biomarqueurs inflammatoires sont associés à un déclin plus important du DFGe au fil du temps. D'autre part, nous savons que les biomarqueurs de la fibrose sont régulés à la hausse chez les patients présentant ce double risque, MRC et DT2, et qu'ils sont corrélés à la sévérité de l'albuminurie, comme le TGF-bêta.

Dr Wright : Merci, Jolanta. Excellent. Compte tenu de ce que vous nous avez dit, que savons-nous de l'hyperactivation du récepteur minéralocorticoïde (RM) qui peut sous-tendre cette inflammation et cette fibrose ? Le blocage des RM constitue-t-il une cible thérapeutique potentielle pour ralentir la progression de la MRC ?

Dr Malyszko : Comme vous nous l'avez dit, dans les maladies cardio-rénales, la voie des récepteurs minéralocorticoïdes est suractivée par de multiples mécanismes, tels que l'augmentation de l'expression génique de la NADPH oxydase, des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs profibrotiques. Cela conduit à une inflammation et une fibrose. Enfin, cette suractivation entraîne des lésions rénales, qui peuvent se traduire par des lésions glomérulaires, une protéinurie, des lésions tubulaires, une réduction du débit sanguin rénal, des lésions vasculaires telles que le remodelage vasculaire, un dysfonctionnement endothélial et une augmentation de la rigidité vasculaire. J'aimerais ajouter que l'endothélium est le plus grand organe du corps humain, car il pèse jusqu'à 2 kilogrammes et couvre la surface d'un terrain de football. Une lésion, de tout type que ce soit, est donc particulièrement importante pour notre organisme. Les dommages cardiaques se traduisent par une hypertrophie du myocarde, un remodelage ventriculaire, une fibrose, une réduction du flux sanguin coronaire, une ischémie, un infarctus et des lésions myocardiques. Comme vous nous l'avez dit, si nous pouvons cibler la suractivation du récepteur minéralocorticoïde qui peut contribuer à l'inflammation et à la fibrose, il pourrait s'agir de la cible thérapeutique potentielle qui ralentirait la progression de la maladie rénale chronique. Donc, à ce stade particulier, nous pouvons aborder le troisième pilier appelé inflammation et fibrose.

Eugène, je vous rends la parole. Nous avons des médicaments qui peuvent cibler cette suractivation des récepteurs minéralocorticoïdes. Que pouvez-vous nous dire sur cette nouvelle classe de médicaments, les ARM non stéroïdiens ? Comment se situent-ils par rapport aux ARM stéroïdiens classiques que nous connaissons depuis longtemps ?

Dr Wright : Les données précliniques nous montrent que la finérénone est un nouvel ARM non stéroïdien, sélectif, différent des ARM stéroïdiens actuellement disponibles. Ceux que nous connaissons bien dans la catégorie des ARM stéroïdiens sont la spironolactone et l'éplérénone. Vous pouvez voir ici leur structure géométrique biochimique : puissance très élevée pour la spironolactone, puissance relativement faible pour l'éplérénone et la sélectivité est faible à modérée de la spironolactone à l'éplérénone. Regardons l'ARM non stéroïdien, la finérénone. Elle possède une structure non stéroïdienne volumineuse, une puissance très élevée et une très grande sélectivité pour le récepteur des minéralocorticoïdes. La finérénone présente également un profil de sécurité différent de celui des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes stéroïdiens disponibles. Si nous choisissons la spironolactone comme représentant des antagonistes stéroïdiens et la finérénone pour les non stéroïdiens, on peut voir que les effets secondaires sexuels sont élevés pour les ARM stéroïdiens et rares et similaires au placebo pour les non stéroïdiens. Le risque d'hyperkaliémie est élevé avec les ARM stéroïdiens et modérément augmenté avec les ARM non stéroïdiens. L'effet sur la réduction de la pression artérielle systolique est élevé pour les antagonistes stéroïdiens des récepteurs minéralocorticoïdes et seulement modéré pour les antagonistes non stéroïdiens des récepteurs minéralocorticoïdes. Nous devons parler de la structure de la molécule de finérénone. Il s'agit d'une molécule non stéroïdienne volumineuse. Sa structure unique permet une interaction sélective et puissante avec le récepteur minéralocorticoïde et la régulation de l'expression génique. Elle

présente des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires. D'autres ARM non stéroïdiens sont en cours de développement. L'esaxérone, qui est actuellement disponible au Japon, est indiquée pour l'hypertension.

Les données cliniques sur le premier ARM non stéroïdien de sa catégorie, la finérone, sont maintenant disponibles : les essais cliniques FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD. Jolanta, pouvez-vous nous expliquer rapidement de quelle façon ces essais sont complémentaires ?

Dr Malyszko : FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD, provenant tous deux de grands opéras. FIGARO, Mozart, FIDELIO, Beethoven. Tous deux ont inclus plus de 13 000 patients atteints de DT2 et de MRC. Les résultats cardiovasculaires sont les suivants : le délai jusqu'au décès cardiovasculaire, à l'infarctus du myocarde non fatal, à l'accident vasculaire cérébral non fatal ou à l'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque, qui était le critère d'évaluation primaire dans le cas de FIGARO-DKD et secondaire dans celui de FIDELIO-DKD. Dans FIDELIO-DKD, les principaux critères d'évaluation étaient cardiaques : délai jusqu'à l'insuffisance rénale, baisse soutenue du DFGe de plus de 40 % ou décès d'origine rénale. Comme le montre la carte, nous observons des patients sur tout le spectre de sévérité de la MRC. Dans FIGARO-DKD, il y avait des patients avec un rapport albuminurie-créatininurie entre 300 et 5 000 [mg d'albumine/g de créatinine] et un DFGe entre 25 et 90 [ml/min/1,73 m²], tous des rapports albuminurie-créatininurie beaucoup plus élevés. Dans l'étude FIDELIO-DKD, les critères d'inclusion étaient similaires, cependant le rapport albuminurie-créatininurie était compris entre 30 et 300 [mg/g], le DFGe entre 25 et 60 [ml/min/1,73 m²] et il existait des antécédents de rétinopathie diabétique. FIDELIO-DKD nous a montré que la finérone réduisait significativement le risque de résultat composite primaire rénal de 18 % et les résultats cardiovasculaires de 14 %. Alors que dans l'étude FIGARO, la finérone a réduit significativement les résultats composites primaires cardiovasculaires de 13 %. Elle a toutefois réduit le risque du premier résultat composite secondaire rénal. Cependant, le critère d'évaluation rénal pré-spécifié n'était pas statistiquement significatif.

Dr Wright : C'est intéressant, mais vous avez dépassé votre temps de 60 secondes. Que pouvez-vous nous dire à propos de l'analyse groupée FIDELITY des deux essais ? Maintenant vous avez quelques secondes de moins.

Dr Malyszko : Bien. Après les deux opéras, il y a eu FIDELITY, qui a eu lieu au 21^e siècle, et dans l'analyse pré-spécifiée de FIDELITY, je voudrais souligner que le critère d'évaluation composite rénal était le délai avant l'insuffisance rénale, mais que le déclin soutenu du DFGe était de plus de 57 %, ce qui est beaucoup plus que dans FIDELIO-DKD. Et ce que je voudrais souligner, c'est que les patients de l'analyse groupée FIDELITY étaient très bien traités. Leur pression artérielle et leur taux d'hémoglobine glyquée sont bien contrôlés. Comme vous pouvez le voir, l'inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) était utilisée par tous les patients et les statines par 72 % des patients. Cela signifie qu'il y a des patients qui ne sont pas si souvent traités chez nous et qui bénéficient vraiment de la meilleure norme de soins possible. En ce qui concerne les résultats de laboratoire, 40 % des patients présentaient une MRC albuminurique avec une fonction rénale préservée. Dans l'analyse groupée, il a été montré que la finérone réduisait significativement le risque de résultats composites rénaux de 23 %, en utilisant ce critère composite beaucoup plus fort, comme 57 % de déclin soutenu. Ce qui est vraiment important, c'est que le nombre de sujet à traiter (NST) après 3 ans était de 60. La finérone a réduit de manière significative l'incidence de tous les composants des résultats composites rénaux, à l'exception de la mort d'origine rénale, mais ces chiffres étaient négligeables. De plus, les bénéfices cardiovasculaires de la finérone étaient principalement dus à la réduction des hospitalisations, en raison de l'insuffisance cardiaque et des décès cardiovasculaires. Il convient également de souligner que les avantages cardiovasculaires de la finérone étaient cohérents quels que soient le DFGe initial, le rapport albuminurie-créatininurie et l'utilisation d'inhibiteurs des SGLT2 ou des GLP-1. Pour résumer, dans FIDELITY, la finérone a réduit significativement le risque du résultat composite cardiovasculaire de 14 %, mais la finérone a réduit significativement le risque du résultat composite rénal de 23 %, en utilisant ce critère beaucoup plus fort comme une baisse de 57 % du DFGe.

Dr Wright : Merci de cette excellente synthèse. Qu'en est-il de la sécurité d'emploi ?

Dr Malyszko : Comme tout médecin, nous examinons très attentivement le profil de sécurité d'emploi. La finérénone a montré des effets modestes sur la pression artérielle systolique et aucun effet secondaire sexuel, ce qui est un excellent résultat. L'hyperkaliémie était augmentée mais l'impact clinique était faible, ce qui est également extrêmement important pour les médecins praticiens. Dans chaque étude, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD et dans l'analyse FIDELITY, nous avons constaté certaines limites. Les patients inclus étaient principalement d'origine caucasienne. Les patients atteints de MRC non albuminurique n'ont pas été inclus. Depuis la conception des études FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD, les inhibiteurs du SGLT2 sont apparus comme des options thérapeutiques pour les patients atteints de DT2 et de MRC. Certains patients des essais de phase 3 sur la finérénone ont également reçu ces nouveaux agents au début de l'étude et des bénéfices cardiovasculaires cohérents ont été observés dans ces groupes. Eugène, pouvez-vous nous dire comment sélectionner les patients qui bénéficieront le mieux de ce nouveau traitement ?

Dr Wright : Nous avons appris qu'il existe au moins 3 cibles pour le traitement de la MRC associée au DT2. Comme pour d'autres états pathologiques, nous devons chercher à identifier et à traiter toutes les cibles de manière précoce et agressive, dans le but d'obtenir une rémission ou un ralentissement significatif de la progression de la maladie. Par conséquent, nous devrions offrir à nos patients atteints de MRC associée au DT2 une détection précoce grâce à un dépistage approprié reposant sur le DFGe et le rapport albuminurie-créatininurie, et un traitement agressif ciblant les facteurs hémodynamiques, métaboliques, inflammatoires et fibrotiques dans le but de prévenir les complications et d'optimiser leur qualité de vie. Par conséquent, nous devrions considérer que tous les patients atteints de DT2 sont à haut risque et procéder à un dépistage conformément aux recommandations. Une fois que la MRC est détectée, elle doit être correctement stadifiée à l'aide de la carte KDIGO que vous nous avez montrée, et gérée conformément aux recommandations, en traitant tous les facteurs contributifs, y compris l'inflammation et les facteurs fibrotiques.

Dr Malyszko : Merci beaucoup, Eugène. Cette discussion a été très instructive. Je voudrais terminer en partageant quelques réflexions sur l'impact que l'ajout de ce troisième pilier thérapeutique, ciblant l'inflammation et la fibrose, aura sur les patients atteints de DT2 qui risquent d'évoluer vers une MRC ou qui en sont déjà atteints. Commencez, Eugène.

Dr Wright : Merci. Je pense que si nous avons eu des conseils pratiques, nous aurions pensé à la finérénone comme étant sûre, simple à instaurer et efficace. L'accent doit être mis sur la sécurité d'emploi, je pense. On pense à l'hyperkaliémie et aux effets secondaires sexuels. Les études que vous nous avez décrites montrent que cela n'a pas été un problème important lors de l'instauration ou du traitement des patients avec la finérénone.

Dr Malyszko : Honnêtement, il existe un guide pratique pour la gestion de l'hyperkaliémie, qui est extrêmement utile dans la pratique clinique quotidienne. On peut commencer à administrer la finérénone lorsque le taux de potassium est inférieur à 5 [mmol/l] et on doit l'arrêter lorsque le taux de potassium est supérieur à 5,5 [mmol/l]. On peut reprendre le traitement avec la dose la plus faible, comme 10 mg, lorsque le potassium sérique est inférieur à 5 [mmol/l]. Cependant, par rapport aux ARM traditionnels, la spironolactone ou l'éplérénone, nous ne constatons pas ce problème d'hyperkaliémie. Une surveillance étroite est indispensable pour éviter toute complication potentielle. Le plus important est de donner des conseils diététiques à nos patients et de ne pas utiliser de compléments alimentaires, car ils peuvent également contenir du potassium. Eugène, autre chose peut-être ?

Dr Wright : Si je pouvais ajouter une chose, je dirais combien il est important de dépister la MRC chez les patients à haut risque, en particulier les patients atteints de DT2, en utilisant l'UACR et le DFGe indiqués par les recommandations. En dépistant ces patients à un stade précoce, nous disposons désormais d'options

thérapeutiques qui peuvent réduire considérablement leur risque de progression vers une maladie rénale chronique.

Dr Malyszko : Je dirais que c'est le message le plus important. D'abord dépister, ensuite diagnostiquer, puis proposer le meilleur traitement possible pour réduire le risque résiduel et obtenir les meilleurs résultats. Encore une fois, Eugène, merci pour cette formidable discussion et merci d'avoir participé à cette activité. Merci de répondre aux questions suivantes et de remplir l'évaluation. Merci beaucoup.

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

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/977193

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. 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