

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE - AU-DELA DU DIABETE : INTERPRETATION DES DERNIERES DONNEES DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LE REIN

www.medscape.org/interview/ckd-sgl2i-beyond-diabetes-french

Dr Navdeep Tangri, MD, PhD : Bonjour, je m'appelle Navdeep Tangri et j'ai le plaisir de vous accueillir aujourd'hui avec mon collègue Leigh Perrault dans ce programme intitulé Insuffisance rénale chronique - Au-delà du diabète : interprétation par un expert des dernières données des inhibiteurs de SGLT2. Je suis néphrologue au Canada, je fais de la recherche médicale et je soigne des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Le docteur Perrault est l'un des meilleurs endocrinologues de l'université du Colorado, médecin et scientifique expert dans le diabète et l'obésité. Bonjour, Leigh.

Leigh Perrault, MD : Bonjour, Nav.

Dr Tangri : Je crois que je vais démarrer cette conversation en expliquant que les inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2 (SGLT2) ne sont vraiment pas des agents hypoglycémisants, certainement pas pour le néphrologue. Pour le néphrologue, il s'agit de médicaments qui abaissent la pression artérielle dans le rein, le protégeant ainsi de dommages à long terme.

Maintenant, nous tous qui avons étudié la médecine et la physiologie connaissons bien le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et le bénéfice de ce dernier grâce à la dilatation de l'artériole efférente ou de sortie du rein. Si l'on élargit la sortie, on abaisse la pression à l'intérieur du glomérule, on réduit l'hyperfiltration et on protège le rein. L'action des inhibiteurs de SGLT2 consiste à resserrer le tuyau d'entrée de sorte que l'artériole afférente se resserre et il en résulte de nouveau une diminution de la pression intraglomérulaire ainsi que de l'hyperfiltration. Si l'on associe les deux médicaments, on obtient un effet remarquable : la pression à l'intérieur du glomérule se normalise pratiquement et ce que l'on a appris au cours des 50 ou 60 dernières années est que plus la pression artérielle est basse dans le glomérule, plus le rein est protégé à long terme.

Maintenant ce bénéfice, ce mécanisme d'action semble vraiment indépendant du type d'insuffisance rénale dont vous souffrez, et c'est effectivement le cas. Il s'avère qu'une pression basse dans le rein est bénéfique que l'on soit diabétique ou non. Voilà pour la physiologie mais également les essais cliniques vont dans ce même sens.

Si l'on regarde DAPA-CKD, le bénéfice des inhibiteurs de SGLT2 reste inchangé que l'on soit diabétique au début de l'étude ou non, avec une valeur P de 0,24 pour l'hétérogénéité. On observe la même chose dans EMPA-KIDNEY. Cette fois encore, que l'on soit ou non

diabétique, le bénéfice reste inchangé. Il s'agit véritablement de médicaments cardiorénaux et de médicaments qui protègent le rein et non simplement d'hypoglycémifiants. À présent, Leigh, revenons-en à l'origine de ces médicaments.

À quel moment doit-on dépister les patients diabétiques qui sont à risque d'insuffisance rénale chronique, et que devons-nous faire dans notre pratique clinique pour atteindre cet objectif ?

Dr Perrault : C'est une bonne question dont la réponse est : dès le premier jour. La bonne nouvelle, c'est qu'il existe des tests avérés que l'on peut utiliser et qui sont disponibles dans tous les hôpitaux. Ceci est étayé par les recommandations de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) qui, comme vous le savez sûrement, ont été mises à jour en septembre 2022. Comme vous pouvez le voir, si vous regardez à gauche de cette diapositive, il faut vraiment bien chercher pour voir si nos patients souffrent d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une insuffisance rénale chronique, dès le premier jour, et choisir les médicaments permettant d'abaisser favorablement l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les risques associés à ces maladies, indépendamment de l'HbA1c. Par exemple, si un patient souffre d'insuffisance rénale chronique, il a besoin d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion d'angiotensine (IEC) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) ainsi que d'un inhibiteur de SGLT2, quel que soit son taux d'HbA1c.

Voici le rapport de consensus conjoint ADA/KDIGO sur le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Si vous regardez le cadre violet en haut à gauche : quand commence-t-on à dépister les patients atteints de diabète de type 1 (DT1) ? Chaque année dès cinq ans environ après le diagnostic. Et chez les patients atteints de diabète de type 2 ? Chaque année dès le diagnostic. Les outils de dépistage sont très simples à utiliser et clairs. Ils sont avérés et existent depuis longtemps. Le dépistage se fait grâce à l'évaluation du rapport albumine urinaire-créatinine, souvent abrégé ACR ainsi que du débit de filtration glomérulaire estimé ou DFGe. Si l'un de ces tests est anormal, vous pouvez le réitérer, et vous demander si une autre raison peut expliquer un résultat anormal. Vous pouvez même utiliser la cystatine C et la créatinine afin d'estimer plus précisément le DFGe car nous devons garder à l'esprit que le diagnostic d'insuffisance rénale chronique repose sur la persistance d'un rapport albumine urinaire-créatinine (ACR) supérieur à 30 mg/g et/ou de la persistance d'un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m².

La fréquence de mesure du DFGe et de l'ACR dépend de la sévérité de l'insuffisance rénale chronique. Comme vous pouvez le voir, lorsque les couleurs passent du vert au jaune puis à l'orange, au rouge et au rouge foncé, cela indique un risque plus élevé de progression de l'insuffisance rénale chronique.

La fréquence de contrôle peut aller jusqu'à quatre fois par an voir plus chez les personnes dont le DFGe est le plus bas et l'ACR le plus élevé, le risque étant supérieur. Cette carte montre bien que le degré de sévérité de l'insuffisance rénale chronique permet de prédire le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) et de maladie cardiovasculaire selon la baisse du DFGe, ce que l'on voit à gauche, de même que l'augmentation de l'ACR que l'on voit en haut. Nav, je dois l'admettre, la question que j'entends probablement le plus souvent de la part de mes

confrères est de savoir quand il faut orienter le patient vers un néphrologue une fois l'insuffisance rénale chronique détectée.

Pouvez-vous également nous expliquer si la trajectoire d'une baisse du DFGe ou d'une augmentation de l'ACR détermine le moment où il faut orienter la personne ?

Dr Tangri : Merci, Leigh. La question de l'orientation vers un néphrologue me paraît importante quel que soit le pays ou l'établissement dans lequel vous travaillez. Toutefois, la plupart des insuffisances rénales chroniques peuvent et doivent être prises en charge en médecine générale de manière efficace. C'est vraiment une maladie de médecine générale. Quand on parle de la trajectoire d'une baisse du DFGe ou d'une augmentation de l'ACR, c'est bien aux patients à risque élevé que l'on fait référence. Comment identifier les patients à risque élevé et les orienter vers un néphrologue tandis que les patients à risque faible et intermédiaire peuvent être pris en charge correctement en médecine générale ? Voyons ce qui peut être fait en médecine générale. C'est une simple illustration de l'essai CREDENCE où l'on observe un patient hypothétique âgé de 63 ans, sous placebo. Si ce patient est sous placebo et qu'il souffre d'insuffisance rénale diabétique, il peut perdre sa fonction rénale à 4,59 ml/an sous placebo et peut-être sous dialyse dans 10 ans. Tandis que s'il reçoit un inhibiteur de SGLT2 et un inhibiteur du SRA, on voit d'un coup sa fonction rénale baisser de 1,85 ml/min/1,73 m² par an et il n'aura pas de dialyse avant 23 ans, voire peut-être jamais. Une intervention précoce offre un énorme bénéfice en termes de durée de vie. Maintenant, ce type d'intervention à des taux de DFGe de 50, 60, 70, 80 [ml/min/1,73 m²] n'aura lieu qu'en médecine générale. Je crois que c'est une maladie de médecine générale qui doit être prise en charge en médecine générale en identifiant les patients atteints d'insuffisance rénale chronique par DFGe et albuminurie, comme vous l'avez suggéré et en traitant précocement les patients à risque élevé par des inhibiteurs de SGLT2. Qui présente un risque élevé ? Eh bien, on peut l'envisager en disant que la plupart des orientations ont lieu lorsque le DFGe chute entre 30 et 60 ml/min/1,73 m². À ce jour, selon le lieu où vous travaillez, dans certains endroits ce sera 30, ailleurs, 60 ml/min/1,73 m², et on commence à passer de la médecine générale à la néphrologie.

On peut répondre que les critères d'orientation ne devraient pas reposer sur le DFGe mais plutôt sur le risque d'insuffisance rénale calculé par l'équation du risque d'insuffisance rénale. Dans différents pays et différents établissements de santé, on utilise un seuil de 3 % ou de 5 % sur 5 ans. Quelle est l'équation ? Il s'agit d'une équation de laboratoire très simple utilisant l'âge, le sexe, le DFGe et l'albuminurie pour calculer le risque projeté d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse.

Il a été validé dans plus de 30 pays, fait partie des recommandations NICE CKD et constituera un élément essentiel des recommandations KDIGO CKD à venir. Sur le site web que j'ai contribué à développer, kidneyfailurerisk.com, on peut non seulement calculer le risque pour un patient mais également voir différentes options de traitement et montrer au patient ce qui se passerait s'il recevait un traitement tel que des inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'ECA ou ARA) ou des inhibiteurs de SGLT2 ou si l'on améliorerait sa pression artérielle.

On intègre par exemple le risque dans le parcours d'orientation dans la province de l'Ontario, au Canada, dans cet algorithme développé, que l'on a appelé l'algorithme KidneyWise. En Ontario,

comme vous venez de le recommander, on prend en compte la mesure du DFGe et de l'ACR avec confirmation après 3 mois.

On recommande ensuite une orientation vers le néphrologue pour les patients présentant un risque à 5 ans supérieur à 5 %. Il est intéressant d'observer qu'on utilise le même seuil au Royaume-Uni, dans le cadre des recommandations NICE CKD. Ceci a vraiment été utilisé dans de nombreux établissements de santé.

Dr Perrault : Merci pour ces éléments très utiles ! Pouvez-vous juste résumer rapidement les données étayant le bénéfice des inhibiteurs de SGLT2 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique ?

Dr Tangri : Oui, absolument. L'équation que je viens de vous montrer fonctionne aussi bien pour les personnes diabétiques que non diabétiques, tout comme ces médicaments finalement. Les médicaments sont aussi efficaces pour les personnes diabétiques que non diabétiques. Comme vous pouvez le voir dans la méta-analyse présentée sur le côté de la diapositive avec la progression de l'insuffisance rénale, même si l'on s'intéresse au diagnostic sous-jacent, une simple insuffisance rénale diabétique, maladie glomérulaire, maladie hypertensive ou d'autres maladies, il ne semble pas exister de différence entre ces médicaments en termes de bénéfice. Ils agissent vraiment quel que soit le statut pathologique. J'ai eu beaucoup de plaisir à présenter les données étayant le recours aux inhibiteurs de SGLT2 pour la protection cardiorénale chez les patients diabétiques ou non. Je trouve formidable d'utiliser ces médicaments chez les patients quelle que soit la cause. Il existe également de nouveaux médicaments. Leigh, voulez-vous nous guider dans les dernières mises à jour des recommandations pour voir ce que l'on peut faire et comment on peut faire tout ce qui est possible pour les patients souffrant de diabète et d'insuffisance rénale chronique ?

Dr Perrault : Bien sûr, j'en serai ravi. Il y a récemment eu deux essais différents, FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, rassemblés dans une même analyse groupée visant à évaluer les effets de la finérénone, antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) tant sur les valeurs rénales que cardiovasculaires. Si vous regardez le panneau de gauche, vous verrez que les valeurs rénales composites se trouvent à gauche, que les valeurs cardiovasculaires se trouvent à droite et vous pouvez voir que cette valeur rénale composite était hautement favorable à l'utilisation de la finérénone chez les personnes souffrant à la fois de diabète et d'insuffisance rénale chronique. La valeur rénale composite associait l'insuffisance rénale, l'insuffisance rénale terminale, une chute du DFGe en dessous de 15 ml/min/1,73 m², de même qu'une diminution du DFGe d'au moins 57 % ou encore les décès de cause rénale. On peut voir que tous ces petits losanges se trouvent à gauche de la ligne d'unité, indiquant qu'il existe collectivement un bénéfice dans chacun de ces différents critères d'évaluation. À droite sont présentés les bénéfices cardiovasculaires. Globalement, le bénéfice cardiovasculaire composite était à nouveau positif en lui-même. Ceci dépendait largement du bénéfice de réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les critères d'évaluation de décès CV, d'infarctus du myocarde (IM) non fatals et d'AVC non fatals n'étaient pas en eux-mêmes significativement différents statistiquement. Mais on voit qu'il existe à nouveau une tendance vers le bénéfice. Il est très important de replacer ces données de l'analyse groupée dans leur contexte.

Nous utilisons par exemple habituellement des IEC et des ARA2 chez les patients pour abaisser leur pression artérielle et éviter une IRT mais ils n'améliorent pas le taux de mortalité, comme le montre la comparaison des barres bleues plus foncées et plus claires dans la partie gauche. Au contraire, si l'on regarde les inhibiteurs de SGLT2, comme le montre la comparaison de l'orange et du bleu foncé (le placebo), les inhibiteurs de SGLT2 se sont avérés réduire le taux de mortalité. Nav, comme nous en avons parlé ensemble avant ce programme, il y a eu une sous-analyse de cette analyse groupée sur la finérénone, indiquant que les patients qui recevaient à la fois un inhibiteur de SGLT2 et de la finérénone obtenaient un bénéfice supplémentaire dans l'analyse de sous-groupe. Ceci nous indique vraiment qu'il faut faire tout ce qui est possible si l'on veut éviter de mauvais résultats rénaux.

Faire tout ce que l'on peut pour éviter l'apparition ou la progression d'une insuffisance rénale chronique, semble-t-il. Sauf contre-indication ou intolérance formelle, nous devons utiliser un IEC ou un ARA2 chez toute personne souffrant de diabète et d'hypertension et/ou d'albuminurie puis démarrer un inhibiteur de SGLT2 chez toute personne diabétique souffrant d'insuffisance rénale chronique, même si son HbA1c est dans la fourchette. C'est en effet très important. Et même si son HbA1c est dans la fourchette ! Parce que comme vous l'avez dit, c'est un médicament protecteur du rein, et pas simplement un hypoglycémiant. On peut ensuite envisager l'ajout d'un ARM non stéroïdien si l'insuffisance rénale chronique progresse face à un HbA1c contrôlé, une tension artérielle contrôlée et une personne qui reçoit la dose maximale tolérée d'inhibiteur du SRA et d'inhibiteur de SGLT2.

Dr Tangri : Merci, Leigh. Cela me paraît très bien résumé. Nous avons de la chance de bénéficier maintenant de toutes ces interventions. Qu'est-ce que cela signifie, selon vous, pour les néphrologues, les endocrinologues et nos confrères de médecine générale ? Allez-y !

Dr Perrault : Cela signifie que nous avons besoin de mesurer le DFGe et l'ACR chez tous nos patients diabétiques au moins une fois par an. Nous avons besoin de ces tests afin de prévenir l'insuffisance rénale chronique lorsque nous le pouvons, d'arrêter sa progression, et d'éviter l'IRT à tout prix. Nous n'avons jamais bénéficié de meilleurs médicaments ni de meilleures données afin d'étayer ce que nous faisons.

Dr Tangri : Oui, je suis tout à fait d'accord. Je pense que les néphrologues ont un rôle important à jouer dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, mais plutôt à un stade avancé. C'est vraiment entre les mains des médecins généralistes et je pense qu'ils disposent désormais des outils leur permettant de prendre en charge et de ralentir la baisse de fonction rénale afin que, pour la plupart des gens, la dialyse ne soit jamais une réalité. Merci pour ce formidable entretien, Leigh.

Dr Perrault : Merci à notre public qui a participé à cette activité. Merci de répondre aux questions suivantes et de remplir l'évaluation. Merci beaucoup.

Il s'agit d'une transcription 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/987836

Pour toute question sur le contenu de cette activité, contactez le prestataire responsable de cette activité éducative, à l'adresse CME@webmd.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 décrits dans ces scénarios sont fictifs, et aucune association avec un patient réel ne peut être envisagée ou suggérée. Le contenu présenté ici ne reflète pas forcément l'opinion de WebMD Global, 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 autorisés par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency) pour une utilisation en Europe et des utilisations hors AMM de produits autorisés. 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 © 2023 WebMD Global, LLC