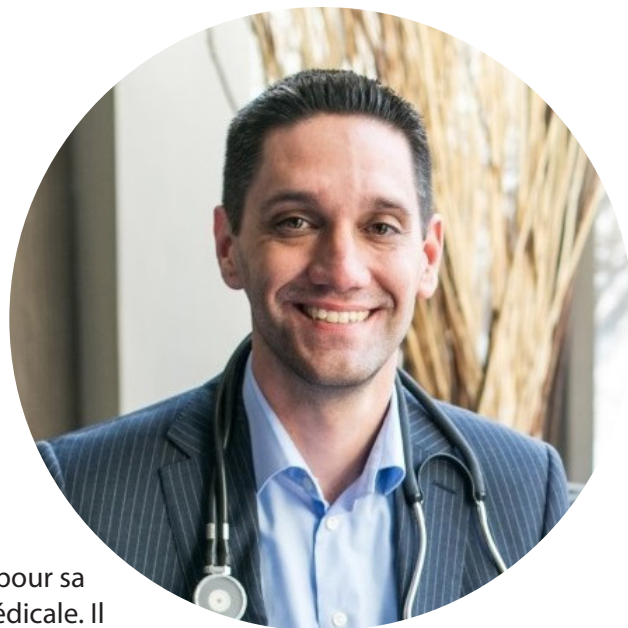


À PROPOS DE L'AUTEUR

Louis Girard, M.D, MBT, FRCPC

Le Dr Louis Girard a rejoint la division de néphrologie de l'Université de Calgary en juillet 2010. Il est néphrologue et professeur de médecine clinique. Au sein de la division de néphrologie, le Dr Girard se consacre à l'immunologie clinique et aux maladies infectieuses chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il est le directeur médical de la clinique de la glomérulonéphrite et de l'aphérèse. Il participe activement à des études cliniques. Il est l'auteur de plusieurs publications à comité de lecture, notamment dans le *New England Journal of Medicine*. Le Dr Girard est très dévoué à la formation et a reçu de nombreux prix pour sa contribution à l'enseignement à tous les niveaux de la formation médicale. Il a participé à de nombreuses initiatives nationales de FMC sur le diabète en tant que professeur et est le co-président du sous-comité de la NPC dans le DM2 du Medicine Strategic Clinical Network.



Affiliations :

Département de médecine, Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada

PRISE EN CHARGE CONTEMPORAINE DE LA NPC CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 : TOUR D'HORIZON PRATIQUE POUR LES FOURNISSEURS DE SOINS PRIMAIRES

Introduction

Le développement d'une néphropathie chronique (NPC) chez les patients atteints de DT2 (NPC dans le DT2) est une comorbidité fréquente et majeure. Elle est non seulement associée à une maladie rénale progressive et à une insuffisance rénale terminale (IRT), mais aussi à un risque très élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM) et d'insuffisance cardiaque (IC)^{1,2}. La NPC dans le DT2 est extrêmement coûteuse en termes d'économie de la santé; plus important encore, elle entraîne une réduction significative de la qualité de vie et de la survie des patients³. Depuis plusieurs décennies, il n'existe aucune nouvelle option thérapeutique permettant de traiter le risque cardiorénal résiduel. Les piliers traditionnels de la thérapie comprennent le contrôle de la glycémie avec un objectif d'HgbA1C de 6,5 %, le contrôle de la pression artérielle avec un objectif tensionnel inférieur à 130 mm Hg, ainsi que l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs du SRAA)⁴. Récemment, plusieurs options sont apparues

qui peuvent traiter le risque rénal et cardiovasculaire résiduel chez ces patients, assurant ainsi la protection des organes. Il est important de noter que ces traitements reposent sur de solides essais cliniques randomisés et contrôlés, et qu'ils sont désormais prédominants dans les lignes directrices qui guident la prise en charge de la NPC dans le DT2^{4,5}. Les nouveaux piliers de la protection rénale et cardiovasculaire comprennent les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2) et la finérénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM-ns)^{4,5}. Cet article met en lumière les aspects pratiques de ces piliers pour les fournisseurs de soins primaires, en mettant l'accent sur la protection des reins.

Prise en charge de la glycémie

Il a été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie réduisait la progression des complications microvasculaires et, en particulier, de la néphropathie diabétique (NPD).⁶ Dans certaines études sur les résultats

à long terme de la NPD, il a également été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie réduisait le risque d'IRT⁶. Les objectifs de contrôle glycémique, qui visent généralement un taux d'HgbA1c de 6,5 % pour réduire la progression de la néphropathie, demeurent un pilier central des principales lignes directrices sur le diabète⁴. Il est important de noter que dans les premières études sur le contrôle strict de la glycémie, les avantages étaient contrebalancés par le risque d'hypoglycémie⁶. Toutefois, un contrôle strict de la glycémie peut ne pas comporter le même risque avec les thérapies modernes, car nombre d'entre elles sont associées à un risque d'hypoglycémie nettement plus faible⁷.

Les iSGLT2 sont des agents efficaces pour réduire la glycémie chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) est > 60. D'autres bénéfices comprennent une réduction modeste de la pression artérielle (3 à 4 mm Hg) et une perte de poids modeste (1,5 à 2,0 kg). Il est important de noter que le site d'action des iSGLT2 est situé dans la lumière tubulaire proximale des néphrons et que la délivrance au niveau de ce site dépend de la filtration rénale. Sur le plan pratique, comme leur mode d'action dépend de la filtration rénale, l'efficacité de l'abaissement de la glycémie par les iSGLT2 diminue avec la baisse du TFGe. Chez les patients dont le TFGe est supérieur à 60, une réduction de l'HgbA1C d'environ 0,8 % est attendue. Lorsque le TFGe est inférieur à 45, des réductions de 0,25 % ou moins ont été démontrées. À noter que les propriétés de protection des organes de ces agents demeurent présentes, malgré la perte d'efficacité de l'abaissement de la glycémie⁸⁻¹⁰.

Bien que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ne soient pas examinés en détail dans le présent article, car il n'a pas encore été démontré qu'ils induisaient une réduction tangible des événements rénaux, il s'agit d'agents à privilégier dans ce groupe de patients, et ce, pour plusieurs raisons⁵. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 représentent des thérapies anti-hyperglycémiques extrêmement efficaces. En outre, ils ont un impact significatif sur la perte de poids (5 % à 10 % du poids corporel), ils ne nécessitent pas d'ajustement de la dose chez les patients atteints de NPC et ils réduisent les ÉCIM dans ce groupe de patients¹¹.

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs du SRAA) pour la NPC dans le DT2

Pour placer l'effet des iSGLT2 dans son contexte, il est utile d'examiner l'effet comparatif des agents du traitement standard. Avant l'émergence des iSGLT2, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et

les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) représentaient le traitement standard de la NPC dans le DT2 et de la NPC albuminurique non diabétique^{4,5}. Les données issues d'essais randomisés menés dans ces populations de patients démontrent une protection attendue du TFG de 0,75 à 1,0 ml/min/an. Le résultat de la réduction de la progression du déclin de la fonction rénale de 0,75 ml/min/an est une référence reconnue qui sert de critère de substitution pour prédire une réduction de l'IRT^{12,13}. Les IECA et les ARA demeurent un pilier de la prise en charge des patients atteints d'une NPC albuminurique^{4,5}.

iSGLT2 : Résultats rénaux pour la NPC dans le DT2

Les iSGLT2 ont fait l'objet de trois essais importants sur les résultats rénaux primaires, qui sont pertinents pour les médicaments disponibles au Canada. Il est important de noter que dans ces trois essais, les patients devaient prendre un IECA ou un ARA (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication), ce qui a entraîné une augmentation de l'utilisation de ces médicaments d'au moins 97 %. Dix autres essais randomisés ont été menés, dans lesquels les résultats rénaux ont été rapportés en tant que résultats secondaires. Une méta-analyse de ces essais met en évidence une réduction du risque relatif de 38 % (RR 0,62; 0,56-0,68) du résultat composite de la progression de la maladie rénale (baisse de > 50 % du TFGe, de l'IRT ou du décès rénal) en faveur de l'utilisation des iSGLT2 chez les patients atteints de DT2¹⁴. En raison de leur mode d'action, une baisse initiale du TFGe allant jusqu'à 30 % est attendue, ce qui ne devrait pas être une source d'inquiétude¹⁵. Sur le plan de l'innocuité, la méta-analyse a démontré une réduction du risque relatif de 21 % (RR 0,79; 0,72-0,88) de l'incidence des atteintes rénales aiguës, ce qui démontre un effet protecteur des iSGLT2 pour ce résultat. L'acidocétose était un événement rare chez les patients atteints de DT2, mais elle survient plus fréquemment (RR 2,19; 1,49-3,04). De plus, l'amputation des membres inférieurs a été plus fréquente chez les patients traités par iSGLT2 (RR 1,15; 1,02-1,30); toutefois, ce phénomène est dû aux résultats d'un essai sur les effets cardiovasculaires et n'a pas été observé dans les autres études¹⁴. Il existe un risque accru d'infections mycosiques génitales chez les patients atteints de DT2 qui reçoivent un traitement par iSGLT2¹⁴.

La pente du TFG est devenue un résultat important dans les essais cliniques. Il s'agit d'une mesure de la diminution du TFG au cours d'une année. On suppose qu'en ralentissant le taux de diminution du TFG, le développement de l'IRT sera retardé¹⁶. Lors de l'examen de la pente du TFG, l'étude CREDENCE, qui incluait uniquement des patients atteints de DT2, a mis en évidence un bénéfice de 2,74 ml/min/an pour la

canagliflozine par rapport aux IECA ou aux ARA seuls⁸. De même, l'étude DAPA-CKD, qui incluait des patients atteints ou non de DT2, a démontré une protection de 1,92 ml/min/an en faveur de la dapagliflozine⁹. L'étude EMPA-KIDNEY, la plus récente à évaluer les résultats rénaux en tant que critère principal, a été menée auprès de patients atteints ou non de DT2. Les patients dont le TFGe était compris entre 20 et 45 ml/min ne devaient pas nécessairement présenter d'albuminurie pour être inclus dans l'essai, alors qu'il s'agissait d'une condition d'inclusion pour les deux autres études. Dans cette étude, une différence de pente de 1,37 ml/min/an a été observée en faveur de l'empagliflozine. Sur la base des données de l'étude, un iSGLT2 peut être instauré à partir d'un TFGe > 20 et poursuivi jusqu'à ce que le patient développe une IRT ou une autre contre-indication¹⁰. Les données ci-dessus établissent clairement les iSGLT2 comme traitement standard pour la protection des reins chez les patients atteints d'une NPC dans le DT2⁵.

iSGLT2 : Résultats supplémentaires pour la NPC dans le DT2

Les patients atteints d'une NPC dans le DT2 présentent un risque élevé d'ÉCIM, d'événements liés à IC et de mortalité. Dans la méta-analyse mentionnée ci-dessus, les iSGLT2 ont été associés à une réduction de 23 % du critère combiné de décès d'origine CV ou d'hospitalisation pour IC (ICH [insuffisance cardiaque hypertensive] RR 0,77; 0,73-0,81) et à une réduction du décès d'origine CV seul (RR 0,86; 0,80-0,92). En outre, une réduction de 12 % de la mortalité toutes causes confondues a été rapportée (RR 0,88; 0,84-0,93)¹⁴. Bien que cela dépasse le cadre de cet article, des bénéfices significatifs ont également été démontrés dans la réduction des événements liés à l'IC chez les patients présentant ou non une IC établie.

iSGLT2 : NPC non diabétique

Les patients atteints de NPC non diabétique ont été étudiés dans le cadre de certaines des études évaluant le rein en tant que critère principal, ainsi que dans d'autres études, telles que celles évaluant l'IC. Lorsque l'on compare les sous-analyses de ces études portant sur des patients atteints ou non de DT2, les résultats bénéfiques sur le plan rénal sont observés dans les deux groupes et, statistiquement, les résultats positifs sont les mêmes que ceux de l'étude globale. La méta-analyse démontre une réduction du risque relatif de 31 % pour le critère rénal principal (RR 0,69; 0,57-0,82), avec une réduction similaire de 34 % pour l'atteinte rénale aiguë (RR 0,66; 0,54-0,61). D'un point de vue cardiovasculaire, chez les patients non atteints de DT2, des bénéfices similaires ont été observés dans la réduction du critère composite (décès d'origine CV ou ICH) et du critère de décès d'origine CV seul, comme chez les patients atteints

de DT2. Le profil d'innocuité est favorable aux iSGLT2 chez les patients atteints de DT2, et semble l'être plus encore chez les patients non atteints de DT2. Ils ne sont pas associés à des problèmes d'amputation, d'hypoglycémie, d'acidocétose ou d'infections mycosiques génitales. Ces données établissent les iSGLT2 comme nouveau traitement standard chez les patients non atteints de DT2, en particulier chez ceux qui présentent une albuminurie^{14,17}. L'analyse de la pente du TFG dans l'étude EMPA-KIDNEY démontre également un bénéfice chez les patients présentant une normoalbuminurie et un TFGe compris entre 20 et 45; cependant, il s'agit d'un groupe à plus faible risque, avec un nombre de patients à traiter (NPT) plus élevé¹⁰.

Finérénone : Résultats pour la NPC dans le DT2

La finérénone constitue le nouveau pilier de la protection rénale fondé sur les lignes directrices⁵. Il est important de comprendre qu'il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments, connue sous le nom d'ARM-ns, et qu'elle ne doit pas être considérée comme interchangeable avec les ARM stéroïdiens. La finérénone a été étudiée dans le cadre de deux grands essais randomisés et contrôlés (FIGARO et FIDELIO), conçus pour être étudiés ensemble. L'analyse groupée de ces deux essais, désignée FIDELITY, représente 13 026 patients atteints de DT2, ayant un TFG > 25 et recevant un traitement optimisé par inhibiteurs du SRAA. Les patients ayant un taux de potassium inférieur ou égal à 4,8 étaient admissibles, tout en étant sous traitement optimal par inhibiteurs du SRAA. Comparée au placebo, la finérénone a démontré une réduction de 23 % (RR 0,77; 0,67-0,86) du critère rénal composite principal et une réduction de 20 % (RR 0,80; 0,64-0,99) de l'IRT seule. En outre, on a observé une réduction significative de 14 % des ÉCIM en faveur de la finérénone (RR 0,86; 0,78-0,95). On a également observé une réduction de l'ICH; cependant, les essais formels de phase III menés chez les patients souffrant d'une IC établie ne sont pas encore achevés. La finérénone s'est également avérée sûre, la principale préoccupation étant un taux faible, mais plus élevé que le placebo (1,7 % contre 0,6 %), d'interruption pour cause d'hyperkaliémie¹⁸. Il s'agit donc d'un nouveau traitement protecteur des organes fondé sur des lignes directrices que les fournisseurs de soins primaires devraient intégrer à leur arsenal thérapeutique⁵.

Conclusion

Les iSGLT2 constituent une thérapie fondamentale dans la réduction et la prévention des maladies rénales, ainsi que des événements CV chez les patients avec ou sans DT2. La communauté médicale doit largement mettre en application cette classe de médicaments à leur posologie assurant une protection des organes chez les

patients atteints de NPC, comme cela a été le cas avec les statines dans le passé. Il n'existe pas d'autre classe unique de médicaments contre la NPC qui ait démontré une efficacité comparable dans autant de domaines. En outre, ces médicaments sont sûrs, les effets indésirables étant prévisibles chez les patients atteints de DT2 et presque inexistant chez ceux qui n'en sont pas atteints. L'accès à ces médicaments reste disparate au Canada. Il incombe aux organismes de remboursement publics de faciliter un large accès aux iSGLT2. Une étude canadienne récente suggère que lorsque l'on tient compte des résultats rénaux, les iSGLT2 sont également bénéfiques en termes d'économie de la santé¹⁹. La finirénone a été approuvée au Canada. Elle a démontré des données extrêmement solides pour la protection des reins et du système cardiovasculaire chez les patients atteints de NPC dans le DT2. Ces classes de médicaments, y compris les agonistes des récepteurs du GLP-1, devraient être utilisées systématiquement et en association par les fournisseurs de soins primaires pour traiter de manière optimale le risque résiduel pour les organes chez les patients atteints de NPC dans le DT2.

Correspondance :

D^r Louis Girard

Courriel : lgirard@ucalgary.ca

Divulcation de renseignements financiers :

Le D^r Girard a participé à des événements de FMC et a reçu des honoraires pour ces événements (à la fois en tant que professeur et en tant que conférencier) et des conseils consultatifs pour :

AstraZeneca, Bayer, BI/Lilly et Janssen.

Références

1. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022 May;79(5):728-736.
2. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-1618.
3. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
5. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075-3090.
6. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):431-437.
7. Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, St Peter WL. Hypoglycemia risk with SGLT2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus sulfonylureas among Medicare insured adults with CKD in the United States. *Kidney Med.* 2022 Jun 26;4(8):100510.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM. CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
10. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
11. Yoshiji S, Minamino H, Tanaka D, Yamane S, Harada N, Inagaki N. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1029-1037.
12. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015 May 23;385(9982):2047-56.
13. Collier W, Inker LA, Haaland B, Appel GB, Badve SV, Caravaca-Fontán F, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Evaluation of variation in the performance of GFR slope as a surrogate end point for kidney failure in clinical trials that differ by severity of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Feb 1;18(2):183-192.
14. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
15. Lytvyn Y, Kimura K, Peter N, Lai V, Tse J, Cham L, et al. Renal and vascular effects of combined SGLT2 and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2022 Aug 9;146(6):450-462.
16. Collier W, Inker LA, Haaland B, Appel GB, Badve SV, Caravaca-Fontán F, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Evaluation of variation in the performance of GFR slope as a surrogate end point for kidney failure in clinical trials that differ by severity of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Feb 1;18(2):183-192.
17. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZJ, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiovascular Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol.* 2022 Aug;38(8):1153-1167.
18. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484.
19. Yi TW, Atiqzaman M, Zheng Y, Smyth B, Jardine M, Levin A. Findings of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor kidney outcome trials applied to a Canadian chronic kidney disease population: a retrospective cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2022 Dec 20;9:20543581221145068.