

Dr. Pratley:

Nous avons fait de grands progrès ces dernières années dans l'amélioration des soins des diabétiques de type 1, notamment en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, mais il subsiste un besoin médical non satisfait en matière de progression vers une maladie rénale chronique et une maladie cardiovasculaire.

Aujourd'hui, de récents essais cliniques nous donnent un nouvel espoir pour répondre à ce besoin non satisfait chez les diabétiques de type 1, et nous espérons pouvoir aller de l'avant pour que ces patients n'aient plus l'impression d'être oubliés.

Bienvenue dans cette CE de ReachMD. Je suis le Dr Richard Pratley.

Dr. Cherney:

Bonjour. Je suis David Cherney. Je suis néphrologue à l'université de Toronto.

Dr. Heerspink:

Bonjour à tous. Je suis Hiddo Heerspink, spécialiste des essais cliniques à l'université de Groningue, aux Pays-Bas.

Dr. Pratley:

Voici la première question que j'aimerais aborder. Quelle est l'importance d'un dépistage précoce et proactif de la MRC chez les diabétiques de type 1 ? Pourquoi est-ce nécessaire ? À quel moment faut-il le faire ? Comment s'y prendre ?

David, pourriez-vous commencer par nous expliquer ce que nous devrions faire, pour dépister correctement les patients qui se présentent à notre clinique ? Il existe plusieurs éléments importants.

Dr. Cherney:

Bien sûr, il y a les aspects cliniques que nous appliquons en pratique, comme l'évaluation des autres facteurs de risque de progression de la MRC, y compris le

contrôle de la pression artérielle, l'optimisation du mode de vie et le contrôle de la glycémie. D'un point de vue spécifiquement rénal, il est important de se rappeler de mesurer DFGe et l'UACR. Chez les diabétiques de type 1, cela doit généralement être fait 5 ans après le diagnostic. En effet, il est très rare d'observer une maladie rénale significative avant ce délai.

La situation est différente chez les diabétiques de type 2, pour qui le dépistage doit être effectué dès le diagnostic. L'apparition d'une maladie rénale est souvent précédée d'une longue période cliniquement silencieuse, d'où l'importance de dépister dès le diagnostic du diabète de type 2.

Pour le type 1, il faut attendre 5 ans d'évolution de la maladie. Il faut toujours penser à évaluer à l'ACR et le DFGe, car l'un peut être anormal sans que l'autre le soit. Lorsque les deux sont anormaux, le risque est encore plus élevé, tant en termes de progression de la maladie rénale que de risque cardiovasculaire.

Dr. Heerspink:

Ce dernier point est très important, David, comme vous l'avez très bien souligné. Et lorsque l'ACR et DFGe, sont tous deux élevés, l'albuminurie augmente, ce qui augmente le risque de progression de la maladie rénale, mais aussi le risque cardiovasculaire, qui est très important. Ainsi, en dépistant la maladie rénale chronique, nous identifions aussi le risque cardiovasculaire.

Dr. Pratley:

La méthode est donc assez simple : le DFGe, qui fait partie de nos bilans sanguins, et un test urinaire pour déterminer le rapport albumine/créatinine. Pourtant, il existe encore des lacunes.

Dans ma pratique, beaucoup de patients viennent me consulter sans avoir subi de dépistage urinaire. David, pourquoi en est-il ainsi et comment améliorer la situation ?

Dr. Cherney:

Il y a de nombreuses raisons, c'est une problématique très complexe. Nous savons depuis des décennies que le DFG et l'albuminurie sont essentiels pour une bonne prise en charge du diabète. Pourtant, ils sont peu utilisés dans de nombreux contextes cliniques. Je pense qu'il y a des raisons qui expliquent pourquoi les médecins ne prescrivent pas toujours ces examens et ne pensent pas nécessairement qu'il est possible d'agir sur l'albuminurie. D'autres facteurs peuvent concerner les patients. Le bilan sanguin est réalisé, mais le test urinaire est oublié ou non effectué au moment du prélèvement sanguin, puis il est finalement mis de côté et jamais effectué par la suite. Il existe aussi des problèmes liés aux systèmes de soins. À certains endroits, l'accès au test ACR peut être plus difficile. Il peut arriver qu'il ne soit pas coché sur la demande d'analyses, alors qu'il était censé être réalisé. Ces obstacles systémiques peuvent donc jouer un rôle dans certains pays, et cet examen n'est pas pris en charge par les systèmes de santé publics dans d'autres pays.

En résumé, de nombreux facteurs complexes entrent en jeu. Mais il est essentiel de surmonter tous ces obstacles, car ce dépistage est d'une importance capitale.

Dr. Heerspink:

Aux Pays-Bas, nous le faisons depuis de nombreuses années. Nous avons commencé par dépister l'ensemble des habitants de notre ville dès 1996. Je suis toujours surpris, car c'est tellement simple. Il suffit d'un échantillon d'urine. C'est bien plus facile qu'une ponction veineuse. Pour moi, une partie du problème tient au fait qu'il existe différentes modalités de recueil des urines. Il y a aussi différentes façons de mesurer l'albumine ou les protéines totales. Je pense que nous nous sommes, en quelque sorte...

Dr. Cherney:

Tout à fait.

Dr. Heerspink:

Simplifions les choses. Essayons d'harmoniser toutes ces différentes méthodes et mettons-nous au travail.

Dr. Pratley:

Nous devons être proactifs. Le dépistage est simple. Un test sanguin. Un test urinaire. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. C'est peu coûteux. Il n'y a donc aucune raison de ne pas le faire.

C'est très important, car nous sommes face à un facteur de risque de maladie rénale, et de maladie cardiovasculaire. En tenant compte de l'ensemble du continuum cardiométabolique chez nos patients diabétiques de type 1, ces derniers présentent un risque accru de maladie rénale, mais surtout un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire. Nous devons en être conscients et ce dépistage permet de le savoir.

Passons à l'exploration des aspects spécifiques et des besoins non satisfaits liés à la MRC chez les diabétiques de type 1. Hiddo, je sais que vous y réfléchissez depuis longtemps et que vous plaidez depuis des années pour que nous fassions mieux. Pouvez-vous nous partager votre point de vue ?

Dr. Heerspink:

Quand on regarde le développement de nouvelles thérapies pour les patients diabétiques, on constate que, ces dix dernières années, des essais cliniques ont été réalisés chez des diabétiques de type 2, et de nouvelles thérapies ont émergé. Nous disposons d'inhibiteurs SGLT2, d'agonistes des récepteurs GLP-1, d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et d'antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes. En revanche, lorsqu'on se penche sur le diabète de type 1 et la MRC, seulement deux essais cliniques ont été menés ces 35 dernières années. C'est vraiment triste. Nous devons agir à ce sujet.

Dr. Pratley:

Oui. Je suis tout à fait d'accord. David, voulez-vous ajouter quelque chose ?

Dr. Cherney

Oui, quelques réflexions. Même si les diabétiques de type 1 sont, dans l'ensemble, exclus de ces essais cliniques pour les raisons évoquées, notamment car il s'agit d'une maladie beaucoup plus rare et qu'elle est, à certains égards, plus difficile à étudier, il reste néanmoins important de souligner que de nombreux mécanismes liés à la progression de la MRC sont très similaires dans le DT1 et le DT2.

Voici quelques exemples, pour ne citer que les classes de médicaments que nous utilisons. Les ECA et les ARB ont montré des effets bénéfiques chez les diabétiques de type 1 et de type 2 de manière similaire. L'activation des hormones ciblées par les inhibiteurs du SRA, ces hormones qui sont activées puis bloquées par les inhibiteurs du SRA, produit un effet protecteur très similaire dans le diabète de type 1 et de type 2.

Pour les autres médicaments, comme les inhibiteurs de SGLT2, qui constituent une seconde classe approuvée pour le diabète de type 2, de nombreux mécanismes bénéfiques pour les diabétiques de type 2 sont également efficaces chez les diabétiques de type 1. Les effets sur la diminution du DFG, le reflet d'une réduction de la pression glomérulaire, la baisse de l'albuminurie, les effets sur le volume, probablement très importants pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque, la diminution de la pression artérielle, la réduction de l'acide urique. Tous ces effets observés chez les diabétiques de type 2 se retrouvent également chez les diabétiques de type 1 traités par inhibiteurs de SGLT2.

C'est similaire pour les ARM non stéroïdiens, L'activation du récepteur des minéralocorticoïdes est largement observée dans diverses situations, notamment en cas d'hyperglycémie, présente dans le DT1 et le DT2, et bien sûr dans la maladie rénale chronique, l'insuffisance cardiaque, l'athérosclérose et l'hypertension. Tous ces facteurs relient le diabète de type 1 et de type 2. Bon nombre de physiopathologies sont similaires, et il est raisonnable de penser que de nombreux bénéfices seront également observés.

Hiddo, qu'en pensez-vous ?

Dr. Heerspink:

Tout à fait d'accord, et nous avons tendance à penser en catégories. Diabète de type 1, diabète de type 2, puis MRC non diabétique, nous avons tendance à penser en catégories. Étude sur la néphropathie à IgA, étude sur la GSF. Mais si l'on écoute David, pourquoi séparer les études sur le diabète de type 1 et de type 2 si le médicament agit via des mécanismes similaires et si la physiopathologie de la MRC est la même ?

Nous pouvons changer cela, et nous devrions étudier le diabète si nous pensons que le médicament est sûr pour le DT1 et le DT2.

Dr. Cherney:

Nous devrions aussi réfléchir à la MRC de manière plus globale, plutôt que de la considérer dans ces catégories, ce qui est un point très important.

Dr. Pratley:

C'est ironique que la première étude sur la prévention de la MR ait été réalisée chez des diabétiques de type 1 avec le captopril. C'était il y a presque 30 ans. Depuis, il ne s'est pratiquement rien passé. Je comprends que les diabétiques de type 1 se sentent oubliés lorsqu'ils voient ces données qui émergent pour le diabète de type 2, avec des médicaments qui ralentissent la progression de la maladie rénale et réduisent le risque cardiovasculaire. Ils se disent : « Et moi, alors ? ».

Nous devons changer cette conversation, c'est certain. David, vous avez souligné pourquoi nous devons adopter une vision plus large et inclure nos patients atteints de diabète de type 1, afin qu'ils ne soient pas laissés pour compte et que nous puissions répondre à leurs besoins non satisfaits.

Dr. Heerspink:

Je me souviens d'un patient, Uros, qui m'a confié se sentir oublié en tant que diabétique de type 1. Peut-être pourrions-nous l'écouter.

Uros:

Merci beaucoup. Les diabétiques de type 1 sont confrontés à des complications similaires à celles des diabétiques de type 2. Même si les taux d'incidence peuvent bien sûr varier, nous nous sentons oubliés dans certains domaines où les nouveaux traitements sont principalement développés et proposés aux diabétiques de type 2. Malheureusement, même avec nos taux d'incidence élevés, nous ne bénéficions pas du même traitement. Je pense que cela doit vraiment changer.

Nous sommes conscients des complications. Notre équipe de professionnels de santé nous rappelle constamment que nous devons faire tout notre possible pour optimiser le contrôle de la glycémie afin d'éviter ces complications. Mais si ces complications se manifestent, nous passons un très mauvais moment en raison de l'impossibilité de bénéficier des meilleurs traitements existants.

Dr. Heerspink:

J'ai une bonne nouvelle pour lui. Nous avons présenté ici, lors de l'ASN Kidney Week à Houston, les résultats de l'essai clinique FINE-ONE, qui est le tout premier essai clinique visant une indication de protection rénale dans le diabète de type 1. L'essai portait sur 242 participants souffrant de diabète de type 1 et de maladie rénale chronique : 120 ont reçu la finérénone, antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes, et les 122 autres un placebo. Ils ont été suivis pendant six mois. Nous avons évalué l'effet sur l'albuminurie. Pourquoi avoir choisi d'évaluer l'effet sur l'albuminurie ?

Pourquoi ne pas avoir étudié la baisse du DFG ou des résultats rénaux ? Parce que, comme David l'a souligné, les essais cliniques dans le diabète de type 1 sont particulièrement difficiles à mener lorsqu'ils nécessitent l'inclusion de 5 000 à 6 000 patients. Nous avons utilisé l'albuminurie comme critère de substitution pour transposer les preuves de protection rénale de la finérénone, déjà démontrées dans

le diabète de type 2, au diabète de type 1.

Nous avons utilisé l'albuminurie comme critère de substitution de la protection rénale.

Dr. Pratley:

Hiddo, l'utilisation d'un critère de substitution est relativement nouvelle dans le domaine. Sur quoi repose la possibilité d'y recourir et de mener un essai qui n'est pas à long terme, qui n'évalue pas des résultats concrets, tout en obtenant des données utiles à la pratique clinique ?

Dr. Heerspink:

Cela n'est possible que sous certaines conditions. Tout d'abord, la population concernée doit être relativement restreinte, ce qui est vrai pour le diabète de type 1 associé à la maladie rénale chronique. Il doit exister un besoin médical important non satisfait, ce qui est vrai pour le diabète de type 1 associé à la maladie rénale chronique. Mais surtout, le médicament étudié doit réduire les événements rénaux observés dans une autre population et, dans ce contexte, l'effet du traitement doit être expliqué par le critère de substitution.

Nous avons réalisé ces analyses pour la finérénone, et il est apparu que, le bénéfice de la finérénone dans le diabète de type 2 sur les résultats rénaux était expliqué à 87 % par la réduction de l'albuminurie. On peut donc avoir un niveau de confiance élevé, que si la finérénone permet de réduire l'albuminurie, elle permettra aussi de réduire le risque de résultats rénaux futurs.

Dr. Pratley:

Est-ce que cela sera suffisant pour la FDA, par exemple ?

Dr. Heerspink:

Oui. Cette conception et cette approche viennent de la FDA et des autorités réglementaires, qui ont suggéré d'utiliser l'albuminurie.

Dr. Pratley:

C'est vraiment un excellent concept. Nous pouvons nous appuyer sur cette richesse de données disponibles pour le diabète de type 2, l'exploiter et réaliser une étude qui aidera aussi les patients atteints de diabète de type 1. Ainsi, peut-être que les diabétiques de type 1 ne se sentiront plus autant oubliés.

Dr. Heerspink:

Bien, examinons maintenant les données et les résultats de l'essai FINE-ONE. Dans cet essai avec la finérénone chez les diabétiques de type 1, on a vu une réduction de 25 % de l'albuminurie par rapport au placebo. Nous savons, d'après ces grandes études, qu'une réduction de 25 % de l'albuminurie permet d'avoir plus de 98 % de certitude que le médicament réduira aussi les événements cliniques.

Mais surtout, il faut trouver un équilibre entre efficacité et sécurité. La finérénone s'est révélée extrêmement sûre dans cette population. Il n'y avait pas de différence concernant les événements indésirables ou graves.

Il y a eu une augmentation des hyperkaliémies avec la finérénone, ce qui est prévisible, car elle cible le système rénine-angiotensine. Mais l'impact clinique des événements indésirables reste limité, car la plupart des patients ont continué leur traitement. Les événements graves liés à l'hyperkaliémie ont été très rares. Bien sûr, aucun de ces épisodes n'a entraîné de décès.

Dr. Pratley:

Vous soulevez un point important, et c'est un aspect un peu différent dans notre population DT1. David a mentionné que les mécanismes des autres médicaments, comme les inhibiteurs de SGLT2, devraient aussi s'appliquer au diabète de type 1. Mais le rapport bénéfice/risque n'est pas forcément le même, car nous savons que les patients atteints de DT1 ont un risque plus élevé d'ACD avec les inhibiteurs de SGLT2. C'est là une différence. Avec la finérénone, on a constaté que le profil de sécurité correspond bien à celui observé chez les diabétiques de type 2, ce qui est

rassurant.

Cela nous permet peut-être d'avancer avec plus de confiance, alors que pour d'autres médicaments, comme les inhibiteurs de SGLT2, voire les agonistes du récepteur GLP-1, il faudrait faire davantage pour atténuer le risque observé.

Dr. Cherney:

En ce qui concerne l'utilisation des médicaments, leur réorientation et leur utilisation potentielle chez des populations non incluses dans les essais sur les résultats, il est essentiel de réfléchir aux raisons qui motivent ces choix. Avec les inhibiteurs de SGLT2, il n'y a pas encore d'essais sur les résultats à ce jour. Il y en a un en cours, appelé SUGAR-N-SALT, mais jusqu'à présent, aucun essai de ce type n'a été mené à cause de ce problème d'équilibre entre risques et bénéfices. En effet, bien que les inhibiteurs de SGLT2 réduisent l'hyperglycémie, ils augmentent aussi le risque d'ACD. La raison principale de mener un essai chez les diabétiques de type 1 avec maladie rénale avec un inhibiteur du SGLT2 est de tirer parti du grand bénéfice potentiel : une réduction significative du risque cardiorénal. On espère que le risque d'ACD sera similaire ou inférieur, mais il est nécessaire de réaliser cet essai dans cette population pour démontrer un bon rapport bénéfice/risque.

En revanche, comme vous l'avez indiqué, avec les résultats de FINE-ONE, il n'y a pas la même inquiétude concernant une différence de risque. Le risque est exactement celui anticipé pour un médicament que j'utilise quotidiennement en tant que néphrologue. Nous utilisons tout le temps la finérénone chez les diabétiques de type 2 avec albuminurie. Nous avons une très bonne connaissance de l'hyperkaliémie, de sa prise en charge, des moyens de la prévenir et de la combinaison de médicaments pour réduire le taux de potassium et éviter son augmentation. Nous appliquerions la même approche chez les diabétiques de type 1, en nous basant sur notre expérience avec les diabétiques de type 2, en gardant à l'esprit que les effets sur tous ces paramètres que nous utilisons désormais comme marqueurs d'efficacité, en particulier l'albuminurie, montrent que

les bénéfices sont essentiellement les mêmes.

Donc mêmes bénéfices, mêmes risques faibles. Cela rend le processus décisionnel très simple en pratique.

Dr. Pratley:

Je suis donc très optimiste quant à la possibilité de mettre cela en pratique, pour aider plus rapidement les patients atteints de DT1 et MRC. Nous n'aurons pas à attendre le prochain essai pour pouvoir réduire les risques, comme celui de l'ACD, par exemple.

Dr. Cherney:

C'est l'un des grands avantages d'un essai de réorientation : le médicament est déjà disponible. Il nous reste à déterminer comment l'intégrer en pratique clinique et améliorer son utilisation chez les diabétiques de type 1, en tenant compte des questions logistiques liées au remboursement, aux autorisations et à tous les autres aspects aussi importants.

Dr. Heerspink:

Je suis donc heureux d'avoir une option pour Uros. Comme vous le dites, David, cela incitera à mener davantage d'essais cliniques en suivant l'exemple de FINE-ONE.

Dr. Pratley:

C'est un tournant dans la prise en charge des patients DT1 avec des complications cardiorénales. Cela nous offre un nouvel espoir pour l'avenir, car nous disposons désormais de la finérénone, mais aussi parce que d'autres entreprises devraient voir le bénéfice potentiel de poursuivre cette voie et constater qu'elle est tout à fait envisageable.

Dr. Cherney:

Il faut mener des essais réalisables dans un délai relativement court, et dont la

taille d'échantillon est réaliste dans le contexte du diabète de type 1 qui, comme l'a mentionné le Dr Heerspink, est une pathologie relativement rare, la MRC dans le DT1 étant une forme rare d'une maladie déjà rare. Il faut veiller à concevoir ces essais de manière appropriée pour pouvoir répondre à ces questions.

Dr. Pratley:

J'espère que cela encouragera aussi les patients à participer aux essais, car en tant que chercheurs, nous avons besoin de la coopération des patients atteints de la maladie, de leur participation aux essais et leur partenariat dans notre quête de nouvelles thérapies.

Dr. Cherney:

C'est essentiel.

Dr. Pratley:

Hiddo, avez-vous des choses à rajouter sur l'essai FINE-ONE ?

Dr. Heerspink:

Non, c'est un essai fantastique et vous en apprendrez davantage dans les prochains mois. Nous analysons encore les données. L'étude vient d'être publiée, il y a seulement deux semaines. Nous sommes au début d'une nouvelle ère pour le diabète de type 1 et la MRC.

Uros:

Je m'appelle Uros. Je vis avec un diabète de type 1 depuis 16 ans. Je suis optimiste de voir des données montrant qu'une nouvelle option thérapeutique se profile à l'horizon pour les personnes atteintes de diabète de type 1 et de maladie rénale chronique, un groupe de patients qui a longtemps été oublié.

Il reste maintenant du travail à accomplir pour rendre cette option thérapeutique disponible et accessible aux millions de personnes vivant avec un diabète de type 1 et une maladie rénale chronique.

Dr. Pratley:

Nous ne voulons pas laisser de côté les patients atteints uniquement de MRC.

Regardons donc la vidéo d'un patient atteint de MRC qui a le sentiment d'être oublié.

John:

Bonjour. Je m'appelle John et je suis atteint d'une maladie rénale chronique, ou MRC. La MRC est une maladie dont les autres ne sont pas forcément conscients, mais qui n'en est pas moins importante. Je m'inquiète de mon état, de mes résultats d'examens et de mon pronostic à long terme. Pour être honnête, quand je vois toutes les avancées thérapeutiques dans le domaine du diabète, je ressens une certaine jalousie. J'ai l'impression d'être quelque peu laissé de côté.

Dr. Heerspink:

Je pense que nous devons aussi garder un œil sur l'avenir. Nous avons parlé du DT2 et du DT1, de la tendance à penser en catégories et des médicaments qui pourraient être efficaces, pour de nombreux patients atteints de maladie rénale chronique, et pas uniquement pour les diabétiques. De ce point de vue, l'essai clinique FINE-CKD est aussi très intéressant, car il s'agit d'un autre essai sur la finérénone chez des personnes atteintes de maladie rénale chronique, mais chez des patients non diabétiques. Nous passons donc à l'étape suivante, qui concerne les personnes non diabétiques.

Dr. Pratley:

Je pense que David a souligné que, dans le diabète de type 1 et de type 2, les mécanismes physiopathologiques sont très similaires. Nous savons aussi que, chez les patients non diabétiques, il existe de nombreuses similitudes. Nous avons l'exemple de nos études sur les inhibiteurs de SGLT2, qui ont montré un bénéfice important chez les diabétiques de type 2 et que ce bénéfice était indépendant de la baisse de la glycémie. Lorsque nous avons mené les essais, nous avons vu que le bénéfice était tout aussi évident chez les patients non diabétiques. Nous parlons

donc d'un mécanisme totalement différent. Il ne s'agit pas d'une réduction de la glycémie. Nous pouvons avoir un raisonnement similaire pour la finérénone. Nous ne parlons pas tant d'un mécanisme spécifique au diabète.

Qu'en pensez-vous ?

Dr. Heerspink:

Je suis d'accord. FINE-CKD est un essai clinique mené chez plus de 1 500 patients atteints de maladie rénale chronique afin de tester l'hypothèse selon laquelle la finérénone est également efficace pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique chez les personnes non diabétiques. Ainsi, l'essai n'est donc pas axé sur l'albuminurie comme critère d'évaluation, mais plutôt sur la variation du DFG au fil du temps, qui constitue essentiellement un critère intermédiaire, car il est toujours directement lié à l'insuffisance rénale. Si l'on peut ralentir la progression vers l'insuffisance rénale et la dialyse, on ralentit la baisse du DFG, ce qui est directement lié. C'est pourquoi ce critère a été choisi dans cet essai clinique.

Il s'agit d'un essai plus vaste que l'essai FINE-ONE, et le suivi est aussi beaucoup plus long. Les patients sont suivis pendant au moins 32 mois. Le premier patient recruté participe à l'essai depuis plus de quatre ans. Nous disposons d'une vaste base de données sur la tolérance et d'une très grande base de données sur l'efficacité. Nous espérons que les résultats seront disponibles au début de l'année prochaine.

Nous les attendons avec impatience, car l'essai clinique ne concerne pas uniquement des patients avec un type spécifique de maladie rénale. Des patients présentant une néphropathie à IgA, une GSF ou une néphropathie hypertensive ont été recrutés. Il existe donc différents types et phénotypes cliniques représentés dans la population, afin d'élargir davantage l'indication de la finérénone aux patients non diabétiques.

Dr. Cherney:

Comme pour les autres mécanismes mentionnés concernant les similitudes avec les inhibiteurs de SGLT2, qui sont indépendants de la glycémie, les effets de la finérénone sont indépendants de la glycémie, mais exercent également un effet très large et ubiquitaire sur de nombreux mécanismes liés à la progression de la MRC. Il existe probablement un certain effet hémodynamique, avec une réduction de la pression glomérulaire sous finérénone. Nous observons une légère baisse du DFG après l'initiation de la finérénone et, après son arrêt avec une période de sevrage, le DFG a tendance à remonter, ce qui suggère un effet hémodynamique intrarénal.

Certaines études suggèrent également un effet sur l'atténuation des mécanismes inflammatoires et fibrosants. C'est particulièrement important, car les voies pro-inflammatoires et pro-fibrosantes sont ubiquitaires dans le DT1, le DT2 et la MRC non diabétique, toutes ces différentes étiologies dans lesquelles le récepteur des minéralocorticoïdes est suractif, entraînant inflammation et fibrose si nous le bloquons. Cela peut apporter un bénéfice à travers ces différentes causes de maladie rénale chronique. Ainsi, les mécanismes relient l'ensemble des données. C'est pourquoi nous espérons observer des bénéfices non seulement dans FIGARO et FIDELIO, mais aussi ceux constatés dans FINE-ONE, et, espérons-le, ceux que nous verrons dans FINE-CKD.

Dr. Pratley:

Oui. Hido, vous avez commencé en disant que nous devions garder un œil sur l'avenir, donc je vais vous demander à tous de sortir vos boules de cristal. David, vous avez mentionné l'inflammation et la fibrose. Cela concerne à la fois le rein et le cœur. Et puis, nous avons le DT2 et les essais FIGARO et FIDELIO. Il ne s'agit pas uniquement de prévenir la progression de la maladie rénale. Il était aussi question d'insuffisance cardiaque et de maladie cardiovasculaire. Ces bénéfices pourraient-ils s'étendre au DT1 et aux patients non diabétiques ?

Dr. Cherney:

Les essais FIGARO et FIDELIO ont montré des bénéfices, tout comme l'essai FINE-ARTS chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection

préservée, où des bénéfices ont été observés, notamment une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou peut-être via certains bénéfices hémodynamiques. Peut-être grâce à certains effets anti-inflammatoires et anti-remodelage cardiaque que les ARM peuvent avoir. Comme nous l'avons évoqué sur les mécanismes communs à différentes étiologies, il est raisonnable de supposer que ces mécanismes s'étendent du rein au cœur et pourraient aussi avoir des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire des diabétiques de type 1.

Mais l'essai FINE-ONE n'a pas été conçu à cet effet. Ce n'est pas une cohorte de patients atteints d'insuffisance cardiaque. Il est très difficile d'étudier des critères d'insuffisance cardiaque dans une cohorte sans insuffisance cardiaque, car le risque est trop faible. Ce n'est donc pas ainsi que nous répondrons à cette question, mais peut-être avec des essais dédiés, ou des études en vie réelle à l'avenir. Il peut exister des moyens d'explorer cet aspect, mais votre remarque est très importante, et les bénéfices pourraient s'étendre du rein au cœur.

Dr. Pratley:

Hiddo, que dit votre boule de cristal ?

Dr. Heerspink:

Pareil. La même chose. Exactement pareil. Je pense que la finérénone, en réduisant l'albuminurie, et en ralentissant la progression du DFG, permettra aussi de protéger le système cardiovasculaire. Mais cela est difficile à démontrer dans une étude de 240 patients non résolus.

Dr. Pratley:

Oui, bien sûr.

C'est un moment passionnant, pour les diabétiques de type 1, mais aussi pour les patients atteints de maladie rénale chronique en général. Lors de l'ASN, nous avons assisté à des présentations inspirantes qui ont ouvert la session sur les progrès réalisés dans la prise en charge des maladies rénales. Nous sommes passés de la

simple prise en charge des patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse à la prévention de l'apparition de la maladie rénale. C'est une période passionnante qui aura vraiment un impact important sur la santé.

Un dernier mot, David ? Le principal message à retenir ?

Dr. Cherney:

Je dirais qu'il s'agit de la mise en œuvre. La question est maintenant de savoir où cela va nous mener. Allons-nous pouvoir accéder à ces médicaments pour nos patients ? En tant que néphrologue qui s'occupe exclusivement de patients diabétiques de type 1 et type 2, c'est tout ce que je fais dans ma pratique ambulatoire. C'est très décourageant de n'avoir rien de nouveau à proposer à un patient. Je suis certains patients depuis dix ans, sans rien pouvoir leur proposer pendant toute cette période. C'est donc très encourageant, car cela nous rapproche, pour la prise en charge du type 1, de ce que nous faisons actuellement pour le diabète de type 2. Le traitement du diabète de type 2 est à la fois cliniquement gratifiant et très efficace pour les patients. Notre mission doit être de transposer, autant que possible, les thérapies dont nous disposons, qui sont sûres et efficaces, aux diabétiques de type 1, pour les aider de la même manière que nous aidons les patients de type 2.

C'est le message à retenir. La transposition clinique sera un défi, mais elle est désormais à notre portée.

Dr. Pratley:

Et j'ajouterais que c'est que ce n'est pas aux David Cherney du monde de prescrire la finérénone.

Dr. Pratley:

Ce sont les endocrinologues, les médecins de soins primaires, ceux qui s'occupent de diabétiques de type 1 et de type 2 en première ligne, qui devraient prendre le relais.

Dr. Cherney:

Non seulement ils devraient le faire, mais ils devront le faire, car il n'y a pas assez de néphrologues.

Dr. Heerspink:

C'est leur responsabilité. Je crois que l'essai FINE-ONE apporte un nouvel espoir aux patients atteints de diabète de type 1 et de maladie rénale chronique. Je suis très satisfait des résultats.

Allons de l'avant. Continuons sur cette lancée pour les autres patients et montrons que nous ne laissons aucun patient de côté. Continuons à nous intéresser aux patients atteints de MRC à l'avenir.

Dr. Pratley:

Très bien. C'était excellent. Nous voilà arrivés à la fin de cette vidéo. Je remercie notre auditoire de nous avoir écoutés. Merci. Merci à David Cherney et au Dr Hiddo Heerspink pour cette excellente discussion. C'était un plaisir de discuter avec vous.

Dr. Heerspink:

Merci beaucoup, Rich. Ce fut une session passionnante.

Dr. Cherney:

Oui, ravi d'y avoir participé. Merci beaucoup.