

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

Les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ?

RÉSUMÉ : Concept nouveau, le syndrome cardiorénal et métabolique (ou *CKM syndrome* pour *cardiac kidney metabolic syndrome* des Anglo-Saxons) suppose qu'en cas d'anomalies métaboliques, notamment en cas d'adiposité dysfonctionnelle, il y a un risque de diabète de type 2 et d'événements cardiaques et rénaux qui peuvent être prévenus par une approche thérapeutique spécifique.

Cet article a comme objectif d'évaluer si des stratégies thérapeutiques unicistes peuvent prévenir un ensemble d'événements cardiaques et rénaux de façon similaire.

Avec ce mode d'analyse il est constaté que l'effet classe-thérapeutique dépend de la classe considérée et que l'effet-groupe thérapeutique dépend du critère intermédiaire considéré : l'effet groupe est valable pour le LDL-cholestérol, en grande partie, mais pas totalement, pour la pression artérielle, et non encore validé pour la glycémie.

Si certains traitements peuvent à la fois diminuer le risque d'apparition ou d'aggravation d'une maladie rénale chronique, et celui d'une maladie cardiaque ou cardiovasculaire, ce n'est pas le cas de nombreux traitements.

Ainsi, s'il n'est pas parfaitement validé à l'aune de l'évaluation disponible des traitements, le concept de syndrome cardiorénal et métabolique a un intérêt opérationnel majeur car, en modifiant la pratique vers la recherche la plus large possible d'un risque cardiovasculaire élevé, d'une maladie cardiovasculaire ou rénale chez l'ensemble des patients, il doit permettre de leur faire bénéficier de stratégies qui peuvent réduire de façon complémentaire les événements cardiaques et rénaux.



F. DIEVART¹, J. CAUTELA², B. MOULIN³

¹ Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

² AP-HM, service de cardiologie, hôpital Nord, MARSEILLE.

³ Service de néphrologie, Hôpitaux universitaires, STRASBOURG.

Maladie cardio-réno-métabolique ou continuum métabolico-réno-cardiovasculaire sont des termes apparus depuis peu et décrivant un nouveau concept, celui d'une continuité de risque rénal et cardiovasculaire (CV), dans un contexte de maladies métaboliques aux premiers rangs desquelles figurent l'adiposité abdominale, le diabète et l'obésité. Les Anglo-Saxons utilisent désormais régulièrement le terme de syndrome CKM (*cardiovascular kidney metabolic syndrome*) pour en rendre compte [1, 2] (*fig. 1*).

Partant des déterminants de ce nouveau concept, cet article a pour objectif de répondre à la question : est-il possible de prévenir les événements athérom-

botiques, l'insuffisance cardiaque (IC) et la maladie rénale chronique (MRC) avec une même stratégie thérapeutique ? Ou, en d'autres termes, les maladies cardiaques, rénales et métaboliques forment-elles un continuum thérapeutique ? Plusieurs articles volumineux et divers éditoriaux ont été publiés récemment sur le sujet [2-7] et ici, c'est sur le mode d'un abord historique et conceptuel avec ses implications que le sujet sera traité.

■ Preamble

Quelle qu'en soit la cause réelle, dans cet article, le terme de maladie rénale chronique fera référence uniquement à sa définition opérationnelle pratique [8] :

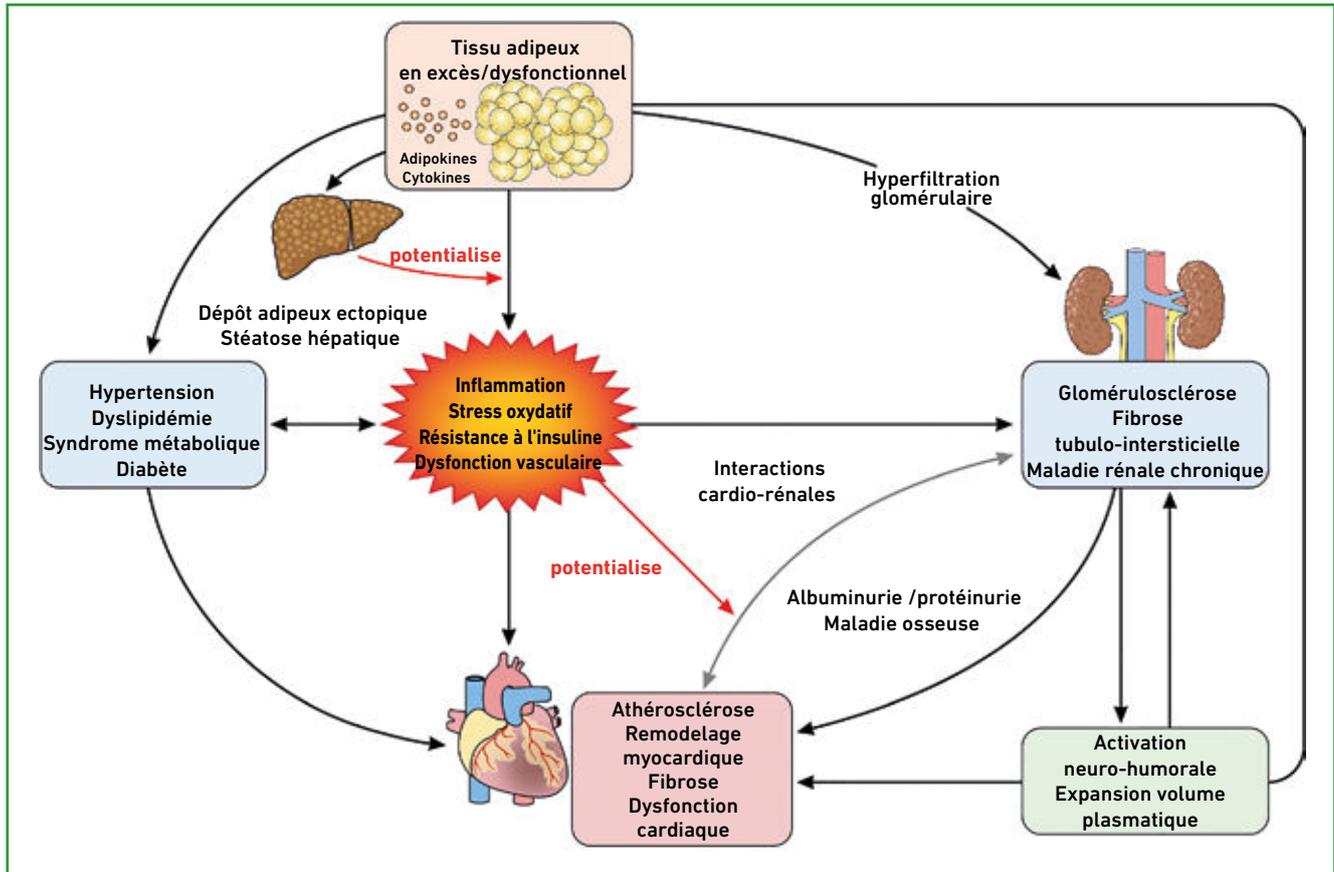


Fig. 1 : Le syndrome cardio-réno-métabolique. D'après *Circulation*, 2023;148:1636-1664.

– la constatation d’une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) depuis au moins 3 mois en-dessous de 60 mL/min/1,73 m² (estimé par les formules reconnues et adoptées par les sociétés savantes telles que : CKD-EPI en 2021, MDRD ou plus récemment EKFC selon un consortium européen);
 – et/ou la constatation d’une élévation du rapport albuminurie sur créatininurie (RAC) supérieure à 30 mg/g depuis au moins 3 mois.

Les critères “rénaux” retenus et utilisés dans les essais thérapeutiques contrôlés (ETC) sont très variables d’un essai à l’autre, rendant parfois complexe la comparaison des résultats obtenus dans ces études. Ils correspondent le plus souvent à des critères composites comprenant des critères intermédiaires basés sur une évaluation de la perte de fonction rénale,

et de critères cliniques majeurs tels que le recours au traitement de suppléance, dialyse ou transplantation rénale, ou les décès de cause rénale.

En termes de perte de fonction rénale, les marqueurs retenus incluent le doublement de la créatininémie (correspondant à une perte d’environ 60 % du DFG), une diminution de 50 ou 40 % du DFG ou enfin une analyse de la pente de décroissance annuelle du DFG. Cette dernière approche a été récemment retenue comme intéressante pour construire des essais avec des populations de patients moins importantes, pour des résultats en termes de puissance comparables aux essais aux larges populations utilisant les précédents critères intermédiaires. Au-delà de l’analyse des modifications de la fonction rénale, la variation de l’albuminurie (en pratique, le RAC) fait

souvent partie des paramètres évalués dans les essais, compte tenu du bénéfice considéré comme néphroprotecteur de certaines molécules la réduisant.

Au-delà de la définition strictement opérationnelle, l’expression qui sera choisie dans cet article sera celle de “prévention de la MRC” quand il sera fait état de patients n’en ayant pas à l’inclusion dans un ETC, ou de “diminution de l’aggravation de la MRC” quand il sera fait état de patients ayant une MRC selon sa définition opérationnelle à l’inclusion dans un ETC.

Concernant le domaine du diabète, il ne sera question ici que du diabète de type 2 (DT2) et le terme choisi pour qualifier son traitement spécifique, sera celui d’**antihyperglycémiant**, l’objectif de ces traitements étant de diminuer le

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

risque d'avoir des glycémies élevées. Le terme d'hypoglycémiant est réservé aux classes thérapeutiques susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie et donc réservé aux sulfamides, aux glinides et à l'insuline. Le terme d'antidiabétiques ne sera pas utilisé car il est impropre: il suppose qu'un traitement ou un groupe thérapeutique soit dirigé contre la maladie diabétique, qui est une entité complexe, alors que le présupposé de la commercialisation des "antidiabétiques" repose, ou plutôt reposait, principalement sur leur effet antihyperglycémiant, ce qui revient à confondre un seul des éléments de la maladie diabétique, la glycémie, avec la maladie elle-même.

Les interrogations : effet-classe, effet-groupe et effet croisé

>>> Effet-classe

Déterminer s'il y a un effet-classe revient à se demander si toutes les molécules d'une même classe pharmacologique, lorsqu'elles sont appliquées à une même situation clinique, produisent les mêmes effets bénéfiques et les mêmes effets indésirables [10].

Les comparaisons directes en matière d'évaluation d'effets cliniques majeurs, sont relativement exceptionnelles, aussi, pour répondre à cette question on utilise diverses méthodes comme les comparaisons indirectes ou les comparaisons à un même comparateur, le plus souvent le placebo, comme dans des méta-analyses en réseau [11]. Toutes ces comparaisons ont des limites venant du fait que les patients inclus dans les divers ETC servant de support sont différents d'un ETC à l'autre et que la correspondance de doses n'est pas garantie.

En cardiologie, parmi les très rares comparaisons directes de deux molécules d'une même classe, quant à leurs effets sur des critères cliniques, citons l'étude COMET [12] qui a évalué comparative-

ment deux bêtabloquants, le métoprolol tartrate et le carvedilol dans l'IC, et qui a montré la supériorité du carvedilol.

>>> Effet-groupe

Déterminer s'il y a un effet groupe revient à se demander si un groupe thérapeutique, c'est-à-dire un ensemble de classes thérapeutiques agissant sur une même cible donnée ou critère intermédiaire [13], telle la pression artérielle (PA), le LDL-cholestérol (LDL-c) ou la glycémie, produit un bénéfice clinique proportionnel à l'action sur ce critère et indépendant du moyen utilisé.

Un groupe est par exemple "les antihypertenseurs" et le critère intermédiaire est la pression artérielle. Ce groupe comprend diverses classes dont l'effet principal mis en avant est qu'elles diminuent la PA : les diurétiques – pouvant comprendre ou non, selon qu'on les considère comme une classe à part, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) –, les bêtabloquants, les antagonistes calciques (AC), les IEC, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) et les antihypertenseurs centraux. À cela, pourrait potentiellement être ajoutée la dénervation rénale, bien qu'il ne s'agisse pas d'une classe pharmacologique, mais d'un moyen permettant aussi de diminuer la pression artérielle et revendiquant à ce titre un bénéfice clinique potentiel, celui attribué à la diminution de PA.

En matière d'effet-groupe, il existe plusieurs essais thérapeutiques contrôlés permettant de répondre à quelques questions, notamment des comparaisons directes de stratégies antiagrégantes plaquettaires, antihypertensives, de revascularisation coronaire... essais parfois construits pour évaluer une non-infériorité.

>>> Effet croisé

Envisager un effet croisé revient à se demander si, en traitant ou prévenant

une maladie, par exemple l'infarctus du myocarde (IDM), il serait possible de réduire le risque de survenue d'une autre, par exemple, un AVC, un cancer ou une MRC.

Cela suppose donc que diverses maladies puissent avoir des déterminismes communs ou sont suffisamment liées pour qu'en envisageant de traiter ou de prévenir l'une, on prévient l'autre. Ce concept est à l'origine de la formation de critères composites dans les essais cliniques évaluant des traitements agissant contre les maladies athérotrombotiques. Un critère composite a plusieurs avantages mais aussi des limites [14, 15], et partant d'un substratum commun, en cardiologie, il a permis d'assembler diversement les IDM, fatals ou non, les AVC, fatals ou non, les AIT, les hospitalisations pour angor instable, les revascularisations coronaires ou périphériques, les décès cardiovasculaires (CV) : tous ces événements sont supposés liés par un même substratum, celui de la maladie vasculaire par athérome et thrombose, et les décès CV sont inclus dans ce critère car supposés être principalement une conséquence de ces maladies athérotrombotiques.

Peut-on aller plus loin et associer des critères plus disparates incluant des événements athérotrombotiques, des événements en rapport avec l'IC et des événements en rapport avec la MRC? Plusieurs ETC récents ont franchi ce pas à la lumière de résultats d'analyses antérieures semblant parfois le permettre.

>>> En synthèse

Au terme de plusieurs décennies d'essais thérapeutiques contrôlés dans les domaines CV, rénaux et métaboliques, il a été possible d'envisager des consensus sur la réponse à plusieurs de ces questions relatives aux effet-classe, effet-groupe et effet-croisé. Les réponses concernant le thème de cet article seront résumées dans les lignes suivantes.

En matière de classe thérapeutique

Faute de comparaison directe, le domaine de l'effet-classe thérapeutique est celui où l'on possède le moins d'éléments. Les conclusions suivantes font appel à nos connaissances directes et à la recherche des données contributives sur PubMed.

Dans l'hypertension artérielle, il n'y a qu'une étude comparative de deux molécules d'une même classe, des diurétiques thiazidiques [16]. Elle a inclus 13 523 patients et a montré qu'à diminution équivalente de PA, il n'y a pas de différence de pronostic clinique CV selon que les patients reçoivent de l'hydrochlorothiazide ou de la chlortalidone, mais qu'il y a significativement plus d'hypokaliémies avec le deuxième traitement (6,0 %) qu'avec le premier (4,4 % ; $p < 001$ pour la différence ; dont notamment plus d'hypokaliémies inférieures à 3,1 mmol/L).

En matière lipidique, il n'y a pas de comparaison satisfaisante de molécules d'une même classe. Lorsqu'elles ont eu lieu (par exemple dans l'étude PROVE IT [17]), l'objectif était ouvertement non pas de comparer deux molécules, mais deux cibles lipidiques. L'analyse de l'ensemble des comparaisons disponibles indique qu'il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmier l'effet-classe des divers traitements abaissant le LDL-c car le bénéfice clinique dépend directement de l'ampleur de la diminution du LDL-c : sera donc supérieure à une autre, toute molécule qui diminue plus fortement le LDL-c [18]. Au-delà de leur capacité à diminuer le LDL-c, les différences entre les statines proviennent probablement de leurs effets indésirables, doses-dépendants pour les effets musculaires, plus souvent hépatiques pour l'atorvastatine et plus souvent rénaux pour la rosuvastatine et mal appréciés concernant la cérivastatine. Pour cette dernière, le concept probablement inadapte de statine micro-

dosée, a probablement conduit à utiliser des doses inappropriées et trop élevées, et à encourager une association avec les fibrates, ce qui a entraîné des taux élevés de rhabdomyolyses et l'arrêt de commercialisation de la molécule [19].

Concernant les antihyperglycémiantes, par comparaison indirecte, dans les études de sécurité CV qui les évaluent contre placebo, il est apparu qu'il pourrait ne pas y avoir d'effet classe parmi les inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4) ou gliptines puisque la saxagliptine augmente significativement le risque d'IC [20] mais pas les autres molécules de cette classe. Parmi les agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1), les molécules du type xénatide n'apportent pas de bénéfice clinique alors que celles du type glutide apportent un bénéfice clinique net et majeur [21-24].

Plus encore, comme on le verra, si l'on considérait les incrétines comme une éventuelle classe thérapeutique, il y a une différence notable entre les gliptines (qui augmentent les taux plasmatiques physiologiques de GLP1 en diminuant sa dégradation) et n'apportent aucun bénéfice clinique, et les ar-GLP1, qui sont en fait un apport de GLP1 exogène, et qui procurent des bénéfices cliniques majeurs [25].

En matière de groupe thérapeutique

Pour envisager la réponse à la question d'un effet-groupe, il faut déterminer si à modification équivalente d'un critère intermédiaire (PA, LDL-c, glycémie...), deux molécules de deux classes différentes apportent le même bénéfice clinique [10].

Dans l'hypertension artérielle, la question fait encore débat, notamment du fait de résultats pas toujours concordants des méta-analyses et méta-régressions, mais il ressort de plusieurs méta-analyses [26, 27],

et il est globalement admis, qu'à diminution équivalente de pression artérielle :

- les bêtabloquants, et c'est essentiellement l'aténolol qui a été évalué, diminuent moins le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques ;
- les antagonistes calciques (AC), et c'est essentiellement l'amlodipine qui a été évalué, diminuent plus le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques ;
- il n'y a aucune différence entre les classes thérapeutiques concernant la prévention du risque d'IDM et notamment ni les IEC ne diminuent ce risque, ni les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) ou autres ne l'augmentent ;
- les bloqueurs du système rénine-angiotensine, IEC et ARA 2 diminuent plus le risque d'évolution de la maladie rénale chronique que les autres classes thérapeutiques.

Concernant ce dernier élément, nous disposons d'une étude de référence, l'étude IDNT [28], ayant comparé un ARA 2 à un AC et au placebo. Les patients des trois groupes avaient des valeurs de PA similaires à l'inclusion (159/87 mmHg). L'étude a montré, alors que la valeur de la PA était équivalente durant l'essai sous l'ARA 2 (140/77 mmHg) et sous l'AC (141/71 mmHg), au terme de 2,6 ans de suivi, qu'il y avait significativement moins d'événements rénaux sous ARA 2 que sous AC.

Dans les dyslipidémies, comme écrit plus haut, à l'issue de plusieurs méta-analyses et méta-régressions, il a été montré que le bénéfice clinique est directement proportionnel à la diminution du LDL-c et à la durée de cette diminution [18]. Il y a donc bien ici un effet-groupe et la différence entre les classes thérapeutiques provient de leur puissance à diminuer le LDL-c et de leurs effets indésirables. Inversement, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'élévation pharmacologique du HDL-c et la modification du pronostic athérotrombotique [29, 30].

Dans le diabète, plusieurs conclusions nouvelles sont maintenant permises

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

depuis les avancées majeures des 12 dernières années liées au fait que plusieurs traitements du DT2 ont enfin été évalués dans des ETC de grande taille et contre placebo [31, 32]. Ainsi :

– on ne connaît toujours pas le bénéfice clinique associé à la diminution de la glycémie en matière d'effets sur les événements cliniques, qu'ils soient micro- ou macrovasculaires : aucune méta-analyse ou méta-régression fiable n'a permis d'établir un lien entre diminution de la glycémie et amélioration du pronostic. Si quelques travaux indiquent un lien entre la diminution de l'HbA1c sous traitement et la diminution du risque d'événements CV [24, 32], plusieurs autres données font envisager, voire démontrent, que le bénéfice clinique des antihyperglycémiant est plus dépendant du traitement utilisé que de la diminution de la glycémie [31] ;

– il est apparu des différences majeures entre les classes thérapeutiques faisant donc envisager que le bénéfice clinique des traitements anti-hyperglycémiant proposés dans le diabète est indépendant de leur effet sur la glycémie. Ces constatations ont conduit à renforcer la notion selon laquelle l'effet sur la glycémie des traitements proposés dans le diabète n'est qu'un de leurs effets parmi de nombreux autres, le plus souvent méconnus, mais ne peut absolument pas et surtout ne doit pas résumer l'effet clinique global résultant de l'utilisation d'un antihyperglycémiant ;

– parmi les traitements du DT2, certains n'apportent aucun bénéfice clinique, d'autres apportent des bénéfices cliniques mais d'ampleur et de manière différentes. C'est ce qui sera principalement abordé dans les paragraphes suivants.

En matière de bénéfice clinique croisé

>>> Hypertension artérielle

En matière d'hypertension artérielle, il est démontré que la diminution de la pression artérielle permet de prévenir

ou diminuer le risque d'aggravation de diverses maladies : IDM, AVC, IC MRC et démence entre autres [26, 27, 33]. Une même cible thérapeutique, la PA, peut donc aboutir à une protection croisée contre plusieurs maladies. Du fait de la grande prévalence de l'HTA, son dépistage et son contrôle doivent être des cibles médicales prioritaires.

Il y a cependant plusieurs questions non encore résolues :

– il n'est pas parfaitement compris pourquoi, une action sur une même cible, la PA, peut apporter des bénéfices cliniques aussi divers : est-ce par une action purement "mécanique" de régulation de la pression, par une action sur l'athéromatose, par une action sur l'endothélium... ?

– les pressions artérielles cibles, c'est-à-dire celles à atteindre sous traitement, ne sont pas parfaitement déterminées [34-36]. Il se pourrait que l'effet protecteur vis-à-vis d'une maladie soit linéairement corrélée à la diminution de PA jusqu'à des valeurs très basses, comme pour l'AVC, alors qu'il pourrait y avoir une courbe en J dans la relation entre baisse de la PA et protection contre certaines maladies (IDM, MRC...);

– dans les situations aiguës directement associées à la maladie hypertensive (IDM, AVC, insuffisance rénale aiguë), la conduite à tenir vis-à-vis des chiffres tensionnels n'est pas parfaitement précisée en matière de rapport bénéfice/risque [34].

>>> Lipides, essentiellement LDL-c

Ici, il est possible de conclure que le LDL-c est essentiellement un facteur de risque d'athérome vasculaire et de ses complications, et qu'ainsi toute diminution du LDL-c permet de diminuer le risque d'événements coronaires athéromateux, le risque d'AVC ischémique d'origine athéromateuse et le risque d'évolution d'une artérite [18]. L'abaissement du LDL-c ne prévient pas l'apparition ou l'aggravation d'une MRC [37], ni celles d'une IC [38]. Il n'y

a donc pas de bénéfice clinique croisé au-delà de celui lié aux maladies athéromatoseuses.

Plus encore, malgré la supposition d'effets pléiotropes des statines, c'est-à-dire d'effets cliniques allant au-delà de leur effet de diminution du LDL-c, il n'a pas été possible de prouver que ces molécules préviennent d'autres maladies que celles liées à l'athéromatose. La seule piste est celle d'une potentielle prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines [39] mais les résultats actuellement disponibles demandent à être confirmés.

>>> Diabète de type 2, essentiellement glycémie

L'histoire de l'évaluation des traitements du DT2 est une des plus enrichissantes qui soit sur le plan intellectuel et pratique. Elle peut être résumée comme il va suivre.

Dans la décennie 2000, il est apparu que certains traitements qui diminuent la glycémie, comme le muraglitazar [40] qui n'a pas été commercialisé, et comme la rosiglitazone [41] qui était déjà commercialisée, pouvaient augmenter le risque d'événements coronaires et la mortalité CV. De ce fait, en 2008, l'agence d'enregistrement des médicaments aux États-Unis, la FDA, a demandé à ce que tout nouveau traitement du DT2 fasse l'objet d'ETC contre placebo afin de démontrer leur sécurité CV, en d'autres termes, non pas afin de démontrer qu'un traitement est bénéfique, mais seulement qu'il n'est pas nocif en matière de risque CV : il s'agit de ce que l'on appelle les CVOT (*cardiovascular outcomes trials*).

Dans la décennie suivante, nous avons donc disposé des résultats d'une vingtaine d'ETC ayant enrôlé près de 200 000 patients et ayant évalué contre placebo quatre classes thérapeutiques différentes. Le critère principal évalué dans ces essais était un critère composite constitué le plus souvent des décès CV, des IDM et des AVC, ce qui a été

dénoté “le MACE 3 points ou 3P” (*major adverse cardiac events*), car il était supposé que ces trois événements avaient le même substrat physiopathologique. Les survenues d’une IC ou d’une hospitalisation pour angor instable ou d’une revascularisation coronaire pouvaient parfois être ajoutées à ce critère faisant alors parler de MACE 4 ou 5 points. Les événements microvasculaires étaient parfois évalués, parfois prospectivement, parfois rétrospectivement, parfois pas du tout. Ce qu’il est important de comprendre, c’est que tous les traitements évalués l’ont été parce que leurs promoteurs souhaitaient ou avaient déjà obtenu une commercialisation dans le traitement du DT2 au prétexte que ces traitements diminuent la glycémie et donc l’HbA1c, et que ce critère était antérieurement considéré comme un critère suffisant, en sus de la bonne tolérance du traitement, pour permettre une commercialisation. En 2008, un autre critère avait donc été ajouté par la FDA : la sécurité cardiovasculaire du traitement devait être démontrée.

Donc, pour faire simple, hormis certains critères comme le risque d’hypoglycémie, les formes galéniques et la posologie, certains effets indésirables le plus souvent mineurs, certains effets associés sur le poids, les paramètres lipidiques, la PA, leur puissance à diminuer l’HbA1c et des présupposés physiopathologiques pouvant en théorie faire envisager un effet spécifique et meilleur que pour d’autres, tous ces traitements pouvaient prétendre avoir une même utilité dans la prise en charge du DT2 puisqu’ils diminuaient l’HbA1c de façon significative. La série de CVOT publiée dans les années 2010-2020 allait cependant profondément modifier la façon d’envisager le diabète et son traitement, notamment en décorrélant les effets cliniques des traitements de leurs effets sur la glycémie. Les conclusions de ces essais sont synthétisées dans les lignes qui suivent en prenant en compte que tous les résultats indiqués proviennent d’une évaluation contre placebo.

L’aleglitazar, un PPAR alpha/gamma agoniste équilibré, réduit significativement l’HbA1c de 0,6 point (il diminue également les triglycérides et augmente le HDL cholestérol) : cependant il n’apporte aucun bénéfice clinique sur les critères CV évalués et augmente significativement le risque d’hémorragies gastro-intestinales et la créatininémie [42]. Ici, baisser la glycémie avec cette molécule n’apporte pas de bénéfice et comporte des risques.

Les gliptines qui ont été évaluées dans plusieurs ETC, diminuent l’HbA1c en moyenne de 0,4 à 0,6 points : cependant, elles n’apportent aucun bénéfice clinique mais elles satisfont aux critères de sécurité en ce sens qu’elles ne sont pas nocives par rapport au placebo. Toutefois, au sein de la classe, la saxagliptine augmente significativement le risque d’IC de 27 % en moyenne.

Les gliflozines diminuent l’HbA1c en moyenne de 0,4 à 0,6 point. Et, pour ces valeurs de diminution de l’HbA1c, équivalentes à celles enregistrées sous aloglitazar ou gliptines, elles diminuent significativement la mortalité totale, la mortalité CV, le risque de mort subite, le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC), en moyenne de 30 %, et le risque d’apparition d’une MRC ou d’aggravation d’une MRC, en moyenne de 40 %. Elles ne modifient pas significativement le risque d’IDM ni celui d’AVC.

Il y a ici plusieurs éléments intéressants à retenir :

- l’ensemble des données laisse envisager un effet classe des gliflozines sur les divers critères évalués, effet complètement indépendant de la diminution de la glycémie comme l’ont montré les ETC conduits chez des non-diabétiques ;

- l’ampleur de la diminution du risque d’HIC et de MRC a été telle qu’elle a fait penser à des effets spécifiques de cette classe. Ceci a conduit à l’évaluer dans l’IC et dans la MRC et les mêmes résultats ont alors été constatés, indé-

pendamment de l’existence ou non d’un DT2 : que les patients aient une IC ou qu’ils aient une MRC, les gliflozines réduisent leur risque d’HIC et d’évolution de la MRC. **Il y a bien ici un bénéfice clinique croisé ;**

- on ne connaît toujours pas le mécanisme réel du bénéfice clinique apporté par cette classe thérapeutique mais les résultats obtenus soulignent qu’il y a bien certains déterminismes communs à la survenue d’une IC et d’une MRC et qu’il est donc possible en traitant l’une de prévenir l’autre ;

- si la mortalité CV a significativement diminué dans les ETC, ce n’est pas par une diminution du risque d’IDM et d’AVC fatals, mais par celle du risque de décès par IC et par mort subite. Ainsi, si la population enrôlée dans ces ETC n’avaient pas été à haut risque d’IC, la supériorité sur le critère primaire dit MACE 3 points dans les études conduites chez les patients ayant un DT2, n’aurait pas été démontrée.

Les ar-GLP1 du type gliptide, diminuent l’HbA1c en moyenne de 1 à 1,5 points. Ils diminuent significativement la mortalité totale, la mortalité CV, le risque d’IDM, le risque d’AVC le risque d’IC, en moyenne de 10 à 14 %, et le risque d’apparition d’une MRC ou d’aggravation d’une MRC, en moyenne de 10 à 14 %. De même, ces effets particuliers ont conduit à évaluer l’effet des ar-GLP1 en cas de MRC chez les patients diabétiques et les mêmes bénéfices cliniques ont été constatés [43]. De plus, un essai a été conduit chez des patients obèses, sans DT2, et les mêmes effets cliniques ont été constatés [44]. Ici aussi, il y a tout à la fois un bénéfice clinique qui paraît indépendant de l’effet obtenu sur la glycémie et **il y a bien ici un bénéfice clinique croisé.**

Enfin, il convient de signaler le programme de développement clinique de **la finérone**, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Cette molécule a été évaluée dans deux ETC conduits chez des patients

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

ayant un DT2 et la molécule n'avait pas pour cible la glycémie, mais d'emblée, un objectif de prévention CV et rénale [45, 46]. Dans ces deux études, FIGARO DKD et FIDELIO DKD, conduites chez des patients diabétiques de type 2 ayant des MRC d'amplieurs différentes en matière de DFG et de RAC, la finérénone diminue significativement à la fois le risque d'événements CV majeurs (MACE 3 points) et celui d'évolution de la MRC. Il y a donc ici aussi un effet croisé. Il est à noter que ce traitement a été évalué contre placebo chez des patients ayant une IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée et il diminue le risque d'HIC sans modifier le risque de MRC [47].

>>> De quelques autres effets croisés ou non...

L'évaluation de diverses classes thérapeutiques dans diverses situations cliniques a permis d'envisager que certaines d'entre elles exercent aussi des effets cliniques croisés.

Les IEC et les ARA2 : à diminution équivalente de PA, ils n'apportent pas de bénéfice supplémentaire dans l'HTA, mais ils peuvent diminuer l'évolution de la MRC lorsqu'ils sont proposés à des patients ayant une MRC protéinurique, et améliorent le pronostic de l'IC lorsqu'ils sont proposés à des patients ayant une IC à FEVG réduite.

Les antagonistes calciques : à diminution équivalente de PA, ils diminuent plus le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques antihypertensives, mais s'ils sont proposés dans l'IC à FEVG réduite ou la MRC, ils n'en modifient pas le pronostic.

Les bêtabloquants : à diminution équivalente de PA, ils diminuent moins le risque d'AVC que les autres classes thérapeutiques antihypertensives, mais s'ils sont proposés dans l'IC à FEVG réduite, ils en améliorent le pronostic. À noter qu'il est ici possible qu'il n'y ait pas d'effet classe.

■ Analyse

Il y a des interactions et des zones de chevauchement entre divers mécanismes physiopathologiques, divers facteurs de risque cardiovasculaires et plusieurs maladies artérielles, cardiaques ou rénales.

Par exemple, la prévalence d'une HTA est plus élevée chez les patients ayant un diabète de type 2 que chez ceux n'en ayant pas, et l'association de ces deux facteurs de risque majeure le risque de maladie athérombotique, d'IC ou de MRC [48, 49]. Une maladie rénale quant à elle augmente le risque d'HTA et est associée à une augmentation du risque d'IC, cette dernière étant associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale.

Ceci a pu faire parler de continuum des maladies CV voire de continuum des maladies cardio-rénales et plus récemment encore, de continuum cardio-réno-métabolique [1-3]. Ce concept nouveau, se substituant à celui de syndrome métabolique, a semblé particulièrement illustré par le fait que divers traitements proposés pour améliorer le pronostic d'une de ces conditions peuvent prévenir la survenue d'une autre condition. Et on peut supposer que ce concept de continuum a été principalement étayé par les résultats obtenus dans l'évaluation clinique des gliflozines.

Cependant, comme cet article le montre, ce concept de continuum a des limites car il n'a pas été démontré pour tous les traitements, pour tous les événements cliniques et pour toutes les cibles considérées comme critère intermédiaire. Ainsi, les effets des divers traitements agissant sur un élément de ce continuum théorique sont disparates selon le critère de jugement pris en compte : événement athérombotique, IC, MRC.

Pour que ce continuum soit réellement validé, il faudrait démontrer que l'action,

quel que soit le moyen, sur ses divers constituants (poids, PA, lipides, glycémie), permet de prévenir à la fois les événements athérombotiques, l'IC et l'apparition ou l'aggravation d'une MRC. Force est de constater que ce n'est pas le cas. Et ce, même si l'utilisation de certains traitements comme les gliflozines et les ar-GLP1 ont pu le faire envisager. Mais, si les ar-GLP1 diminuent le risque d'événement athérombotiques, ce n'est pas le cas des gliflozines, et à diminution d'HbA1c nettement moindre, les gliflozines diminuent le risque d'IC et de MRC de façon 3 à 4 fois plus ample que les ar-GLP1.

De même, rien n'indique que l'importance des effets favorables constatés avec ces deux classes thérapeutiques passe par leurs effets sur la glycémie, sur la PA, sur les paramètres lipidiques, sur le poids, sur l'hémodynamique rénale... Chacun de ces effets peut potentiellement contribuer à l'effet clinique global, mais dans quelle proportion ? Et ce, de façon exclusive ou non ? Il n'est pas possible de le savoir. Notons juste que dans un ETC, l'étude HARMONY [50], ayant évalué un ar-GLP1, l'albiglutide, le bénéfice clinique a été le même que celui constaté avec les ar-GLP1 du type glutide, mais qu'il n'y a pas eu, sous traitement et par rapport au placebo, de diminution du poids ou de la PA.

En pratique : raisonner en termes de bénéfices cliniques croisés dans certaines circonstances plutôt qu'en termes de continuum cardio-réno-métabolique

>>> Considérations générales : évaluer, découvrir et réfléchir

L'histoire récente de l'évaluation des traitements proposés dans le DT2 est exemplaire en démontrant qu'il est impératif pour obtenir des progrès substantiels, d'évaluer les traitements dans des ETC de puissance suffisante.

C'est par ce seul moyen que l'on connaît et mesure l'effet réel d'un médicament et que l'on peut apprécier la valeur à accorder à un critère intermédiaire.

En la matière, les années récentes ont permis :

- de reconsidérer complètement la place du HDL-c : il n'est pas un critère de substitution ;
- de connaître la relation entre diminution du LDL-c et risque athérotrombotique et le LDL-c est donc un critère de substitution dès lors que le moyen de le diminuer ne comporte pas de risque majeur ;
- de juger des stratégies thérapeutiques prioritaires dans l'HTA en fonction des comorbidités. La PA reste un critère de substitution mais avec des effets cliniques des traitements qui peuvent différer selon l'événement à prévenir, la situation clinique et le traitement utilisé. À cet égard, il paraît justifié d'évaluer la dénervation rénale quant aux effets cliniques qu'elle est susceptible d'avoir ;

– à faire envisager l'utilisation de certains antihyperglycémiant dans le DT2 au-delà de leur effet sur la glycémie. La valeur de la glycémie ou de l'HbA1c comme critère de substitution ne peut plus être admise actuellement.

Le fait que certaines molécules ou classes thérapeutiques procurent des bénéfices cliniques croisés peu attendus, comme le bénéfice obtenu avec les gliflozines dans la MRC et l'IC, doit conduire à comprendre le mécanisme à l'origine de ce bénéfice croisé pour mieux comprendre la physiopathologie des maladies cardiaques, rénales et métaboliques et ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

>>> Considérations pratiques : agir

Comme le montre cet article, le concept de continuum cardio-réno-métabolique est imparfaitement soutenu par les faits. Il a cependant plusieurs avantages pra-

tiques à la lumière de sa formulation : le principal est de savoir, dans sa pratique, identifier les patients qui relèvent de traitements pouvant apporter des bénéfices croisés, tels que les ETC et leurs méta-analyses l'ont démontré.

Ainsi, chez un patient ayant un diabète de type 2, il est indispensable de savoir s'il est en prévention CV secondaire, s'il a une IC, s'il a une MRC (selon sa définition opérationnelle rappelée en préambule) ou s'il est à risque CV élevé (nécessitant l'utilisation d'une grille d'évaluation du risque) [52]. Dès lors qu'il répond à l'une de ces conditions, son traitement doit comprendre prioritairement au moins une gliflozine et/ou un ar-GLP1 en fonction de la situation clinique. Ainsi, en cas d'antécédent d'AVC, un ar-GLP1 sera prioritaire, en cas de MRC, une gliflozine sera prioritaire. L'association des deux étant toujours possible, voire souhaitable dans diverses situations cliniques (**fig. 2**).

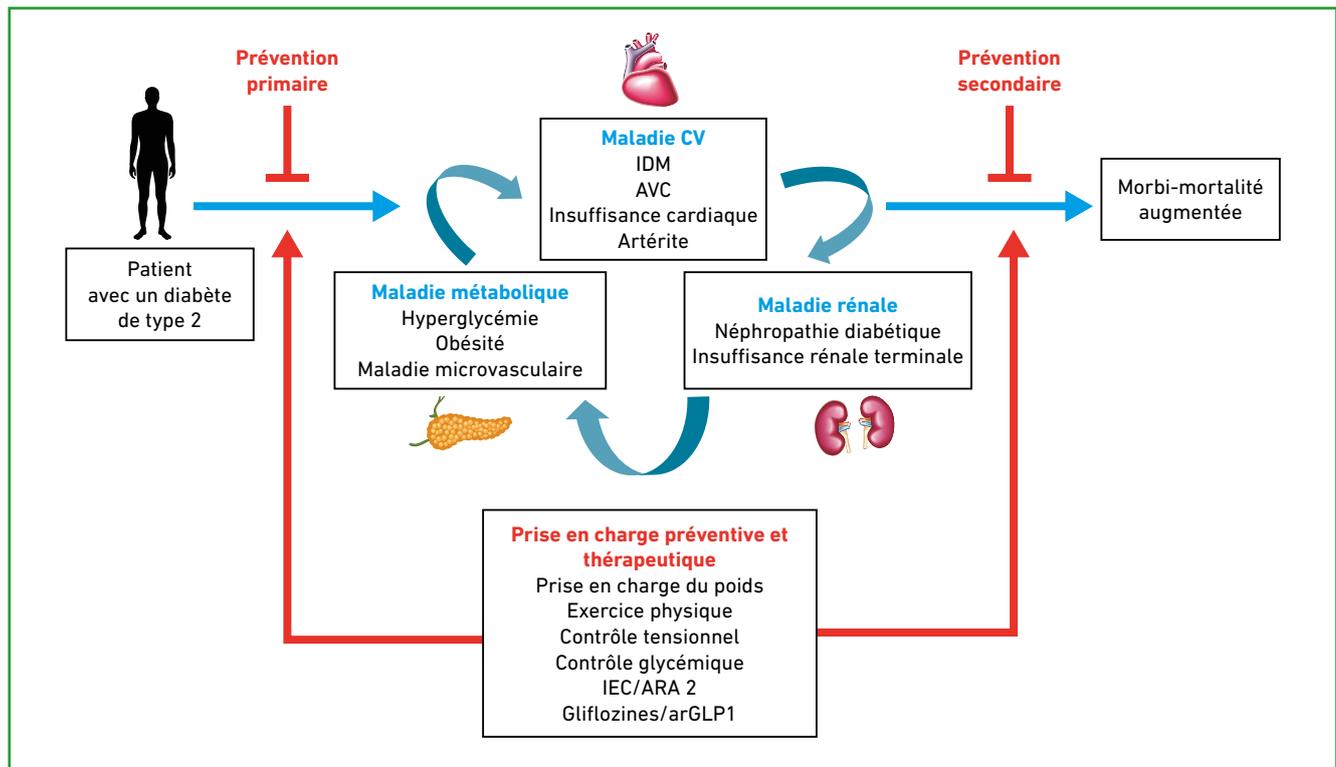


Fig. 2 : Prévention cardio-rénale chez le patient ayant un diabète de type 2. D'après *The American Journal of Medicine*, 2021;134:1076-1084.

Le dossier – Pourquoi le cardiologue doit-il s'intéresser au rein ?

En l'absence de DT2, là aussi, il est possible d'obtenir des bénéfices cliniques croisés :

- en cas de MRC, alors définie ici par un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou un RAC supérieur à 200 mg/g ou en cas d'IC, quelle que soit la valeur de la FEVG, prescrire une gliflozine, en sus d'un IEC ou un ARA2, préviendra la MRC et l'IC et diminuera leur risque d'évolution ;
- en cas d'obésité, en prévention CV secondaire, un ar-GLP1 à forte dose diminuera le risque d'événements athérothrombotiques, de MRC et d'IC.

Ainsi, si l'on a raisonné pendant des années sur des critères intermédiaires (PA, glycémie, LDLc...), l'histoire récente de la prévention, primaire ou secondaire, justifie de raisonner en fonction de situations cliniques et des effets connus des traitements disponibles.

Lors d'une consultation, le cardiologue qui fait de la prévention doit donc disposer de divers éléments pour pouvoir agir :

- bien que non abordés ici, des éléments comme la consommation sodée, l'utilisation de divers traitements comme les AINS... doivent être connus ;
- les éléments permettant une évaluation du risque CV (âge, sexe, PA, non-HDL-c, tabagisme) ;
- le statut glycémique ;
- l'indice de masse corporelle ;
- la connaissance des antécédents CV ;
- l'appréciation de l'existence d'une IC. À cet égard, des recommandations récentes sont en faveur d'un recours large aux dosages des peptides natriurétiques [51]. Il semble qu'il faut nuancer cet avis en proposant une périodicité (annuelle ?) et un terrain clinique chez lequel le dosage sera préférentiellement envisagé (âge supérieur à 50 ans ?) ;
- la valeur du DFG et du RAC.

Une consultation cardiologique de prévention cardiovasculaire et rénale ne semble pas pouvoir être faite sans disposer de ces éléments.

Conclusion

L'évolution des connaissances sur le continuum cardio-réno-métabolique invite à repenser nos pratiques cliniques en termes de bénéfices cliniques croisés, c'est-à-dire à aller au-delà des critères intermédiaires isolés. Les récentes avancées démontrent l'importance d'évaluer les traitements dans des essais contrôlés de grande envergure pour apprécier leur impact réel sur le pronostic des patients.

En intégrant cette approche dans la pratique quotidienne, les cliniciens pourront adapter les traitements en fonction des situations cliniques spécifiques, majorant ainsi le bénéfice global pour chaque patient. Cela implique de repenser les choix thérapeutiques en tenant compte des bénéfices croisés démontrés par les essais cliniques, comme l'utilisation des gliflozines dans la MRC et l'IC ou des ar-GLP1 en cas de risque cardiovasculaire élevé. Cette démarche permettra non seulement d'améliorer les résultats cliniques, mais aussi de simplifier les stratégies de prévention en ciblant les mécanismes communs aux maladies cardiaques, rénales et métaboliques, même s'ils sont encore méconnus.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRAUNWALD E. From cardiorenal to cardiovascular-kidney-metabolic syndromes. *Eur Heart J*, 2025;46:682-684.
2. NDUMELE CE *et al.* Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 2023;148:1606-1635.
3. NDUMELE CE *et al.* A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2023;148:1636-1664.
4. CLAUDEL SE, VERMA A. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: A step toward multidisciplinary and inclusive care. *Cell Metab*, 2023;35:2104-2106.
5. International Cardiometabolic Working Group. Rising to the challenge of car-

dio-renal-metabolic disease in the 21st century: Translating evidence into best clinical practice to prevent and manage atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2024; 396:118528.

6. SATTAR N *et al.* Cardiovascular and Kidney Risks in Individuals With Type 2 Diabetes: Contemporary Understanding With Greater Emphasis on Excess Adiposity. *Diabetes Care*, 2024;47:531-543.
7. ZIAD A MASSY ZA, DRUEKE TB. Combination of Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Diseases in a Syndrome Named Cardiovascular-Kidney-Metabolic, With New Risk Prediction Equations. *Kidney Int Rep*, 2024;9:2608-2618.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2024;105:S117-S314.
9. KHAN MS *et al.* Kidney function assessment and endpoint ascertainment in clinical trials. *Eur Heart J*, 2022;43: 1379-1400.
10. FURBERG CD. Class effects and evidence-based medicine. *Clin Cardiol*, 2000;23:IV15-9.
11. KIM H *et al.* Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. *Br J Clin Pharmacol*, 2014;77:116-121.
12. POOLE-WILSON PA *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;362(9377):7-13.
13. KASSAI B *et al.* Critères intermédiaires et critères de substitution. *MT*, 2007;13:279-286.
14. BARACALDO-SANTAMARÍA D *et al.* Making Sense of Composite Endpoints in Clinical Research. *J Clin Med*, 2023; 12:4371.
15. KRISTENSEN AMD *et al.* Unstable Angina as a Component of Primary Composite Endpoints in Clinical Cardiovascular Trials: Pros and Cons. *Cardiology*, 2022;147:235-247.
16. ISHANI A *et al.* Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 2022;387:2401-2410.
17. CANNON CP *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004;350:1495-504.

18. FERENC BA *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
19. DAVIDSON MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf*, 2002;1:207-212.
20. SCIRICA BM *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013;369:1317-26.
21. MARSICO F *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 2020;41, 3346-3358.
22. GENTILELLA R *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*, 2019;35:e3070.
23. RYDEN L *et al.* Is cardioprotection with GLP-1 receptor agonists a class effect? *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28;18-21.
24. NAUCK MA *et al.* GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*, 2021;46:101102.
25. ZHENG SI *et al.* Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2018;319:1580-1591.
26. LAW MR *et al.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009;338:b1665.
27. ETTEHAD D *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2016; 387: 957-967.
28. LEWIS EJ *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001;345:851-860.
29. HARRIS RIAZ H *et al.* Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2019;26:533-543.
30. KAUR N *et al.* Effect of HDL-Raising Drugs on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One*, 2014; 9: e94585.
31. FEI Y *et al.* Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2019; 18:112.
32. GIUGLIANO D *et al.* Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. *J Am Heart Assoc*, 2019;8:e012356.
33. PETERS R *et al.* Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 2022;43,4980-4990.
34. MANOLIS AJ *et al.* How low should blood pressure be in patients with chronic coronary and cerebrovascular diseases. *Eur J Intern Med*, 2023;109:22-29.
35. LUCAS B, TAAL MW. Blood pressure targets in chronic kidney disease: still no consensus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023;32:497-501.
36. ROEHM B, WEINER DE. Blood pressure targets and kidney and cardiovascular disease: same data but discordant guidelines. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019;28:245-250.
37. SU X *et al.* Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2016;67:881-892.
38. AL-GOBARI M *et al.* No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017;12:e0171168.
39. TITUS A. *et al.* Statins for Attenuating Cardiotoxicity in Patients Receiving Anthracyclines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*, 2023;48:101885.
40. NISSEN SE *et al.* Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2005;294:2581-2586.
41. NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007;356:2457-2471.
42. LINCOFF AM *et al.* Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;311:1515-25.
43. PERKOVIC V. *et al.* Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2024;391:109-121.
44. LINCOFF AM *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*, 2023;389:2221-2232.
45. BAKRIS GL *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:2219-2229.
46. PITT B *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2021;385:2252-2263.
47. SOLOMON SD *et al.* Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2024;391:1475-1485.
48. ZANINOTTO P *et al.* CVD incidence and mortality among people with diabetes and/or hypertension: Results from the English longitudinal study of ageing. *PLoS One*, 2024;19:e0303306.
49. GBD 2019 diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020; 396:19.
50. HERNANDEZ AF *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392:1519-1529.
51. MARX N *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*, 2023;44:4043-4140.
52. ZANNAD F *et al.* Treatment strategies to reduce cardiovascular risk in persons with chronic kidney disease and Type 2 diabetes. *J Intern Med*, 2025;0:1-19.

F. Diévert a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.
J. Cautela et B. Moulin ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.