

## 9 MARS : JOURNÉE MONDIALE DU REIN

### LE POINT SUR LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE ET LES FACTEURS DE RISQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE AVEC INI-CRCT (F-CRIN)

*En France 5,7 millions de personnes souffrent d'une maladie rénale chronique, une maladie souvent asymptomatique jusqu'à un stade très avancé, pouvant entraîner de graves complications et un risque de décès prématuré. Le réseau d'investigateurs d'excellence INI-CRCT (Cardiovascular & Renal Clinical Trialists), labellisé F-CRIN et dont la coordination est certifiée ISO 9001, est le seul au monde à avoir une approche cardio-rénale, associant experts du cœur et du rein pour mieux traiter l'insuffisance rénale et les maladies cardiovasculaires. À l'occasion de la Journée Mondiale du Rein le 9 mars prochain le Pr Patrick ROSSIGNOL, néphrologue et médecin vasculaire, coordonnateur du réseau INI-CRCT, et récemment nommé au comité de direction de la Fondation KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org)), fait le point des avancées de la recherche et des facteurs de risques. Il alerte sur l'importance d'un dépistage précoce pour les patients.*



#### **Qu'est-ce que l'insuffisance rénale chronique ?**

L'insuffisance rénale chronique (ou maladie rénale chronique) désigne la diminution plus ou moins importante de la fonction des reins. Les reins perdent de façon durable et irréversible leur capacité à filtrer correctement le sang. Les déchets et liquides s'accumulent alors dans l'organisme. Cette pathologie est principalement causée par le diabète et l'hypertension artérielle.

#### **Combien de personnes sont-elles concernées en France ?**

Aujourd'hui en France, 3,5 millions de personnes ont du diabète, 3,8 millions un cancer et près de 5,7 millions une maladie rénale chronique. Extrêmement fréquente et associée à un risque de mortalité accrue, la maladie rénale chronique est le plus souvent asymptomatique jusqu'à un stade très avancé (on estime que la moitié des patients ne sont pas diagnostiqués). Ce retard de diagnostic accélère le vieillissement des artères et du cœur et augmente le risque de décès prématuré (Le nombre d'années de vie perdues à cause d'une maladie cardiovasculaire augmente proportionnellement avec la gravité de la maladie rénale chronique).

#### **Quels sont les bénéfices d'une double approche cardio-rénale pour les patients ?**

Hypertension, diabète, obésité et tabagisme sont les mêmes principales raisons qui font qu'on est malade du rein ou du cœur. La première cause de mortalité des patients souffrant de maladie rénale chronique sont les atteintes cardiovasculaires. D'où l'idée de mettre tous les experts du rein et du cœur ensemble pour s'attaquer à ce syndrome cardio-rénal qui provient de l'exposition aux mêmes facteurs de risque. Notre collaboration multidisciplinaire vise à changer les pratiques, augmenter la qualité de vie des patients et diminuer les complications cardiovasculaires de leur maladie rénale chronique ou aigue, et les complications rénales de leur maladie cardiaque.

#### **Quels sont les traitements actuels de l'insuffisance rénale ?**

Lorsqu'une personne est diagnostiquée, elle est classée selon 5 stades. Pour l'insuffisance rénale légère à modérée (stades 1 à 3), le traitement repose surtout sur la prise en charge de la maladie qui en est la cause (hypertension artérielle, diabète, ...), des mesures diététiques et d'hygiène de vie ainsi que sur la prescription de certains médicaments. Pendant longtemps, il n'y avait qu'une classe de médicaments de néphroprotection (les bloqueurs du système rénine angiotensine), de la catégorie des antihypertenseurs. Récemment, il a été découvert que les inhibiteurs de SGLT-2 (ou glifozines), médicaments initialement prescrits dans le diabète de type 2, avaient un effet non seulement sur les maladies cardiovasculaires, dont l'insuffisance cardiaque (avec un rôle majeur joué par plusieurs des chercheurs du réseau INICRCT), mais aussi sur les insuffisants rénaux, qu'ils soient diabétiques ou pas. C'est une révolution. Après 2 décennies d'absence de progrès majeur dans la maladie rénale chronique, un médicament qui n'avait pas été

développé au départ pour cette maladie, permet de ralentir l'évolution vers les formes graves de la maladie. Pour les cas les plus sévères (stade 5), le recours à la dialyse ou à la greffe de rein s'impose pour éviter l'accumulation de toxines et les déséquilibres en éléments minéraux, et le décès.

### **Pourquoi le dépistage précoce est-il si important ?**

Car si une maladie rénale n'est pas diagnostiquée suffisamment tôt, elle ne pourra pas être traitée précocement, et on perd l'opportunité de ralentir l'évolution de la maladie et ses complications dont cardiovasculaires. Au stade de la dialyse, c'est beaucoup trop tardif. Le dépistage d'une insuffisance rénale n'est pas douloureux. Tous les patients de plus de 60 ans diabétiques, hypertendus, obèses ou souffrant de maladies cardiovasculaires devraient se faire dépister une fois par an. Comment ? En réalisant une prise de sang et une analyse d'urine sur un échantillon. Ce dépistage systématique permettrait de pouvoir intervenir à un stade précoce la maladie et éviter beaucoup de complications rénales et cardiaques.

### **En quoi le réseau INI-CRCT est-il innovant ?**

Notre réseau a été créé en 2014. Il a une approche d'investigateurs d'essais cliniques multidisciplinaire unique à l'échelon international, associant notamment cardiologues, néphrologues, anesthésistes réanimateurs, médecins internistes, généralistes, gériatres, médecins et chirurgiens vasculaires ou cardiaques, épidémiologistes et chercheurs fondamentaux. Depuis 2014, nous avons participé à des dizaines d'essais sur les problématiques cardio-rénales, dont les pathologies sont souvent liées. Aujourd'hui, véritable reconnaissance de notre expertise collective, je viens d'être nommé au comité de direction du KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), fondation basée en Belgique qui émet des recommandations à retentissement mondial dans tous les domaines de la néphrologie. Par ailleurs, nous organisons depuis 5 ans un événement qui permet de cofinancer les actions du réseau : le « circuit du coeur au rein », un circuit automobile d'environ 230 km au profit de la recherche cardio-rénale dont la prochaine édition aura lieu le 10 septembre 2023 <https://circuit-coeur-rein.fr/>. Enfin, nous avons mis en place au sein de notre réseau un comité de patients experts qui participent dès la conception des protocoles de recherche car leur apport est fondamental.

### **Quelles sont les dernières avancées de la recherche clinique d'INI-CRCT sur l'insuffisance rénale et les maladies cardiovasculaires ?**

Notre principal succès a été de contribuer à développer des médicaments qui traitent les 2 maladies tout en diminuant les effets indésirables car initialement, les médicaments bons pour le coeur étaient difficilement utilisables pour le rein à cause des complications rénales. Au total, depuis 2014 nous avons participé à la rédaction de plus de 700 articles qui couvrent des domaines très vastes : des SGLT-2 inhibiteurs (glifozines) dont nous avons déjà parlé aux antagonistes stéroïdiens (un des piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, dont le Pr Zannad - Nancy - a été un pionnier) ou non stéroïdiens (la finerenone) du récepteur minéralocorticoïde. La Finerenone constitue une innovation thérapeutique majeure permettant de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale terminale liée au diabète. La coordination du réseau comprend autant d'hommes que de femmes et la plupart des études sont menées par des jeunes chercheurs français, ce qui est notre plus grande fierté, en tant qu'infrastructure fondée dans le cadre des Investissements d'Avenir.

### **Quels sont les essais cliniques en cours auxquels participent le réseau INI-CRCT ?**

Nous attendons les résultats ou le démarrage de plusieurs études dont certaines sont particulièrement novatrices :

**ALCHEMIST**, sur les patients les plus à risques - les insuffisants rénaux terminaux en dialyse - qui étaient jusqu'ici exclus des études de prévention cardiovasculaire. Avec notre réseau, nous avons lancé cette étude, financée principalement par le ministère de la santé (PHRC), qui a permis de recruter 825 patients entre la France, Bruxelles et Monaco. Promue par le CHRU de Brest, et coordonnée depuis Monaco et Nancy, elle vise à déterminer la tolérance et l'efficacité d'un antagoniste stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde, la Spironolactone, pour réduire le risque d'évènements cardiovasculaires. Elle s'est terminée fin 2022 et ses résultats sont attendus par toute la communauté internationale car si elle est positive, nous disposerions d'un médicament qui est disponible dans le monde entier (utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque) et est peu onéreux.

**RETREAT-FAIL** : Il s'agit d'une étude sur 1000 personnes âgées fragiles car vivant en EHPAD atteintes d'hypertension artérielle dont le but est de déterminer le traitement le plus adéquat et particulièrement si réduire le nombre de traitement hypertenseurs permet de diminuer la mortalité. Une étude promue par l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) novatrice car réalisée dans 200 EHPADs en France, avec télé-expertise, pilotée à distance depuis le centre coordinateur du CHRU de Nancy.

**STOP-OR NOT**, promue par l'AP-HP, dont le recrutement est en cours, chez plus de 2200 patients qui vont être prochainement opérés, pour déterminer s'il est préférable de maintenir ou stopper les bloqueurs du système rénine angiotensine avant l'opération.

Nous attendons également en 2023 le résultat d'études en transplantation rénale (utilisant un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde, et dans l'hypertension artérielle résistante barostimulation carotidienne) promues par le CHRU de Nancy. 2023 verra aussi le lancement d'un protocole promu par le CHRU de Tours dans le domaine de l'hypertension artérielle des patients insuffisants-rénaux de stade 4. Un autre, promu par l'AP-HP, déterminera si administrer un bloqueur du système rénine angiotensine diminue les complications au décours d'une insuffisance rénale aigüe. Les travaux du réseau concernent tout le spectre de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance cardiaque.

### **Quel est l'apport de F-CRIN au réseau ?**

L'apport de F-CRIN est majeur, notamment dans le financement du réseau (le réseau INI-CRCT n'existerait pas sans F-CRIN !) et son accompagnement, par exemple dans notre démarche de certification ISO 9001. La coordination d'INI-CRCT est, pour la 4ème année consécutive, certifiée ISO-9001, un gage de notre sérieux et de qualité. Nous avons également obtenu le soutien juridique de F-CRIN pour franchir les frontières pour l'étude ALCHEMIST (en Belgique et à Monaco).

### **A propos de INI-CRCT (F-CRIN)**

*Créé et labellisé par FCRIN en 2014, coordonné par le Pr Patrick Rossignol (Néphrologue, médecin vasculaire et professeur de thérapeutique, responsable depuis 2022 du service de spécialités médicales néphrologie-hémodialyse au Centre Hospitalier Princesse Grace à Monaco), avec le Pr Florence Pinet (biologiste, chercheur INSERM au CHRU de Lille) et le Pr Nicolas GIRERD (Cardiologue et professeur de thérapeutique au CHRU de NANCY, et successeur du Pr Rossignol pour la coordination du CIC Plurithématique de Nancy depuis 2022), INI-CRCT est un réseau de recherche d'excellence, porté par la Fondation Id+ Lorraine, composé d'hommes et de femmes qui travaillent ensemble pour améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux. Son approche multidisciplinaire unique au niveau international associe des experts français des maladies cardio rénales (cardiologues, néphrologues, médecins vasculaires, chirurgiens cardiaques et chirurgiens vasculaires, anesthésistes réanimateurs, internistes, gériatres, médecins généralistes, méthodologistes, épidémiologistes, chercheurs fondamentaux), ainsi qu'une ARO (Academic Research Organisation- Fondation FORCE), le réseau des CIC Cardiovasculaires INSERM -DGOS, des centres d'hémodialyse, des réseaux d'insuffisance cardiaque, l'agence de la Biomédecine, et la fondation NIT de l'Université de Lorraine. Sa cellule de coordination est certifiée ISO9001 depuis 2019. Depuis sa création, le réseau INI-CRCT a contribué à plus de 700 publications <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=INI-CRCT> Pour plus d'information : <https://inicrct.fr/>*

### **A propos de F-CRIN**

*Créée en 2012, portée par l'INSERM et financée par l'ANR et le ministère de la Santé, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une organisation d'excellence au service de la recherche clinique française. Elle a pour but de renforcer la compétitivité de la recherche clinique française à l'international, d'identifier et labelliser les réseaux de recherche, faciliter la mise en place d'essais cliniques académiques ou industriels, et développer l'expertise des acteurs de la recherche clinique, en mutualisant les savoir-faire, les objectifs et les moyens. L'organisation, qui dispose d'une unité de coordination nationale localisée à Toulouse, a déjà labellisé et fédère actuellement 16 réseaux d'investigation clinique ciblant des maladies d'intérêt général international (Parkinson, Asthme Sévère, Thrombose, Obésité, Cardio-néphrologie, Sclérose en Plaques, Maladies de la rétine, Maladies auto-immunes, Vaccinologie, Cardiologie, Troubles psychotiques, AVC, Dermatite atopique, Maladie du neurone moteur/maladie de Charcot), 3 réseaux d'expertise et de méthodologie (Maladies Rares, Dispositifs Médicaux, Épidémiologie) et une plateforme de supports sur mesure offrant l'ensemble des services nécessaires à la conduite des essais cliniques. Au total, F-CRIN représente une force de frappe de plus de 1400 professionnels en recherche clinique. F-CRIN bénéficie du soutien de plusieurs CHU, Universités et Fondations. Pour plus d'informations : <https://www.fcrin.org/>*

**Contact Presse : EVE VOTREDIRCOM - 06 62 46 84 82 - [servicepresse@votredircom.fr](mailto:servicepresse@votredircom.fr)**