



**HAL**  
open science

## [The highlights in nephrology in 2023]

Mickaël Bobot, S. Lemoine

► **To cite this version:**

Mickaël Bobot, S. Lemoine. [The highlights in nephrology in 2023]. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2024, 20 (s1), pp.25-33. 10.1684/ndt.2024.67 . hal-04661056

**HAL Id: hal-04661056**

**<https://hal.science/hal-04661056v1>**

Submitted on 19 Feb 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Les temps forts en néphrologie en 2023

## The highlights in nephrology in 2023

Mickaël Bobot<sup>1,2</sup>  
Sandrine Lemoine<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Centre de néphrologie et transplantation rénale, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France

<sup>2</sup> Aix-Marseille Université, C2VN, Inserm I263, INRAE I260, CERIMED, Marseille, France

<sup>3</sup> Hôpital Edouard Herriot, service de néphrologie, dialyse, HTA et exploration fonctionnelle rénale, Hospices civils de Lyon, MAREGE, Centre de référence maladies rénales rares, Lyon, France

<sup>4</sup> Inserm CARMEN I060, Université de Lyon, Lyon, France

Correspondance : M. Bobot, [mickael.bobot@ap-hm.fr](mailto:mickael.bobot@ap-hm.fr)

### Résumé

Cet article a pour but de résumer d'une part la session « Quoi de neuf en néphrologie ? » qui a eu lieu au congrès de la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) 2023 à Liège en Belgique, mais également les sessions portant sur les actualités de la néphropathie à IgA (NlgA) et des vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Le cahier des charges du « Quoi de neuf en néphrologie ? » cette année était de reprendre les principaux articles publiés dans des revues hors néphrologie et s'est articulé sur les publications autour de la néphroprotection, du traitement des glomérulopathies (IgA et APOL1), des essais cliniques sur l'hypertension artérielle ou dans la lithiase urinaire, ou dans d'autres champs de la physiologie rénale comme l'estimation du débit de filtration glomérulaire.

· Mots clés : néphropathie à IgA, vascularite à ANCA, néphroprotection, physiologie rénale, essais cliniques

### Abstract

*This article aims to summarize the “Quoi de neuf en néphrologie?” session held at the 2023 SFNDT Congress in Liège and sessions focused on updates regarding IgA nephropathy (NlgA) and ANCA-associated vasculitis. The agenda for the nephrology “Quoi de neuf en néphrologie?” session this year was to review key publications from non-nephrology journals, discussing topics such as nephroprotection, treatment of glomerulopathies (IgA and APOL1), clinical trials on arterial hypertension, urinary lithiasis, and other areas of renal physiology, including glomerular filtration rate estimation.*

· Key words: IgA nephropathy, ANCA-associated vasculitis, nephroprotection, kidney physiology, clinical trials

### Néphroprotection

La fin d'année 2022 a été marquée par de nouvelles publications sur l'utilité des inhibiteurs des SGLT2 (iSGLT2) dans la néphroprotection. L'article EMPA-KIDNEY [1], publié en novembre 2022 dans le *New England Journal of Medicine*

(NEJM), est le troisième d'une série démontrant l'efficacité des iSGLT2 dans la réduction de la progression de la maladie rénale. Cette étude en double aveugle, contrôlée randomisée contre placebo, a inclus 6 609 patients insuffisants rénaux de toutes causes. Pendant une médiane de deux ans de suivi, la progression

de la maladie rénale ou le décès cardiovasculaire étaient significativement réduits dans le groupe empagliflozine par rapport au placebo (rapport de risque [RR] : 0,72 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,64 à 0,82 ;  $p < 0,001$ ). La pente de progression du débit de filtration glomérulaire (DFG) était significativement plus faible dans le groupe empagliflozine ainsi que le taux d'hospitalisation toute cause à deux ans. Dans l'analyse en sous-groupe, l'empagliflozine était significativement plus efficace sur le critère principal que le patient soit diabétique ou non, et pour tout niveau de DFG. Cependant, il n'y avait pas de bénéfice à l'empagliflozine dans le sous-groupe ne présentant pas d'albuminurie. Les taux d'événements indésirables graves étaient similaires dans les deux groupes.

Dans les suites, une méta-analyse a été publiée en novembre 2022, incluant 13 essais cliniques avec 90 413 patients, confirmant l'effet bénéfique des inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2) [2]. L'analyse a montré un risque relatif (RR) de 0,60 (0,53-0,69) en faveur des iSGLT2 chez les patients ayant une néphropathie diabétique, un RR de 0,60 (0,46-0,78) chez les patients ayant une néphropathie glomérulaire, mais un RR non significatif car englobant un intervalle de confiance de 1 pour les pathologies vasculaires.

Les différentes recommandations (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [KDIGO] et Société européenne d'hypertension [ESH]) ont également mis en exergue le rôle néphroprotecteur des agonistes des récepteurs du GLP-1 [3, 4]. Une analyse *post-hoc* de l'étude SURPASS-4 a montré que le tirzépate, un agoniste des récepteurs GIP et GLP-1, permettait une réduction significative de la baisse du DFG et du ratio albumine-créatinine urinaire (RACu) par rapport à l'insuline glargine chez les diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire pour un même niveau d'HbA1C, suggérant que le tirzépate pourrait ralentir le déclin du DFG et réduire le RACu [5].

Enfin, une méta-analyse des données individuelles de 27, 503 et 140 individus issus de 114 cohortes mondiales entre 1980 et 2021 a confirmé ce que nous savions déjà : l'augmentation du risque cardiovasculaire avec la baisse du DFG ou la présence d'une micro-albuminurie [6]. La méta-analyse confirme l'importance du suivi du DFG et de l'albuminurie en tant que marqueurs de risque cardiovasculaire et rénal.

### **Essais cliniques dans l'APOLI**

Les patients insuffisants rénaux avec deux variants APOL1 sont à risque accru de développer une néphropathie protéinurique. Une étude clinique de phase IIa, en

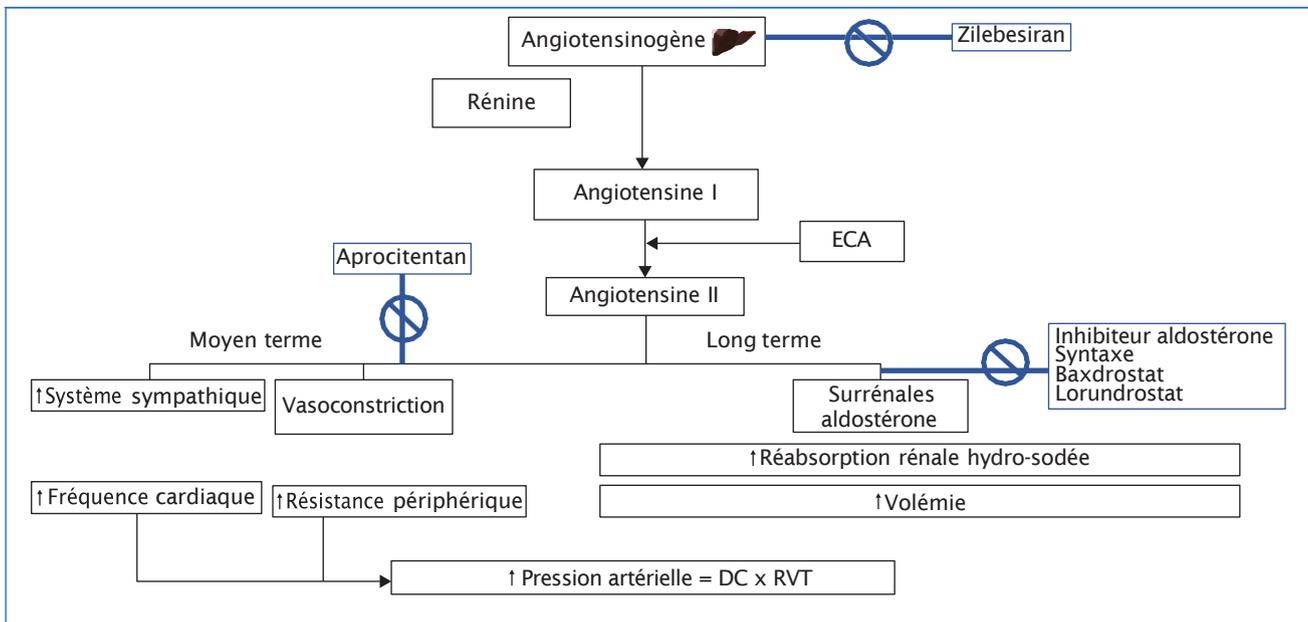
ouvert, a évalué l'efficacité et la sécurité de l'inaxaplin, chez des participants présentant deux variants APOL1 (G1/G2) associés à une glomérulosclérose segmentaire et focale confirmée par biopsie ; une protéinurie et un DFG estimé  $\geq 27$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [7]. Les participants ont reçu l'inaxaplin quotidiennement pendant 13 semaines, avec une posologie de 15 mg pendant 2 semaines et 45 mg pendant 11 semaines, en plus des soins standards. Parmi les 13 participants traités avec inaxaplin, la variation moyenne du rapport protéine urinaire/créatinine par rapport à la valeur initiale à la semaine 13 était de -47,6 % (IC 95 % : -60,0 à -31,3). Les événements indésirables étaient d'une gravité légère à modérée ; aucun n'a entraîné l'arrêt de l'étude.

### **Essais cliniques dans l'hypertension artérielle**

De nombreux essais cliniques randomisés contrôlés ont été publiés cette année dans l'hypertension artérielle (HTA) résistante. La *figure 1* résume le système rénine-angiotensine aldostérone et les différents mécanismes d'action des nouvelles thérapeutiques testées : inhibiteurs de l'aldostérone synthase (baxdrostat et lorundrostat), un siRNA bloquant la synthèse de l'angiotensinogène et un antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline.

L'étude BRIGHTN, une étude de phase II, multicentrique, randomisée contrôlée contre placebo chez des patients avec HTA résistante (définie par une pression artérielle [PA]  $> 130/80$  mmHg avec au moins trois antihypertenseurs dont un diurétique) a évalué l'efficacité et la sécurité du baxdrostat. Le critère principal était la différence de pression artérielle à 12 semaines de suivi. Au total, 248 patients, répartis en quatre groupes (placebo, baxdrostat 0,5 mg, 1 et 2 mg) ont terminé l'essai. La différence de variation de pression artérielle systolique (PAS) entre le groupe à 2 mg et le groupe placebo était de -11 mm Hg (IC 95 % : -16,4 à -5,5 ;  $p < 0,001$ ), et de -8,1 mm Hg (IC 95 % : -13,5 à -2,8 ;  $p = 0,003$ ) dans le groupe 1 mg. Aucun événement indésirable grave n'a été attribué au baxdrostat, et il n'y a eu aucun cas d'insuffisance corticosurrénale. Une hyperkaliémie ( $> 6$  mmol/L) a été décrite chez deux patients.

L'étude TARGET HTN est également un essai randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité d'un autre inhibiteur de l'aldostérone synthase, le lorundrostat. Une première cohorte de 163 participants présentant une rénine plasmatique supprimée (activité de la rénine plasmatique [ARP]  $< 1,0$  ng/mL/h) a été menée, suivie d'une étude sur 37 participants présentant une ARP  $> 1,0$  ng/mL/h. Une première cohorte de patients était un test d'efficacité de dose (12,5 mg, 50 mg ou 100 mg une fois par jour, ou 12,5 mg ou 25 mg deux fois



**Figure 1** · Système rénine-angiotensine aldostérone. La rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine I, elle-même clivée par l'enzyme de conversion en angiotensine II. L'angiotensine II a un effet à moyen terme sur le système sympathique et sur la vasoconstriction, et à plus long terme sur la synthèse d'aldostérone qui entraîne une réabsorption hydrosodée. Les nouveaux essais cliniques ont testé deux inhibiteurs de l'aldostérone synthase (baxdrostat et lorundrostat), un SiRNA inhibant l'angiotensinogène et la vasodilatation (aprocitentan, inhibiteur de l'endothéline).

par jour). Dans la deuxième cohorte, les participants ont été randomisés (1:6) entre placebo ou lorundrostat à la dose de 100 mg une fois par jour. Après huit semaines de traitement chez les participants présentant une ARP supprimée, des modifications de la PAS en consultation médicale de -14,1, -13,2, -6,9 et -4,1 mmHg ont été observées avec 100 mg, 50 mg et 12,5 mg une fois par jour de lorundrostat et le placebo, respectivement. Parmi les participants sans ARP supprimée, le lorundrostat à 100 mg une fois par jour a réduit la PAS de 11,4 mmHg (écart-type, 2,5 mmHg), ce qui était similaire à la réduction de la pression artérielle chez les participants avec ARP supprimée recevant la même dose. Six participants ont présenté une hyperkaliémie > 6 mmol/L, corrigée par une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament. Aucun cas d'insuffisance cortisonique n'a été observé.

Le zilebesiran, SiRNA inhibant l'angiotensinogène, a été testé dans une étude de phase I parue dans le *NEJM* en juillet 2023 pour tester l'efficacité et la sécurité du médicament. L'étude était composée de cinq parties différentes. Sur les 107 patients inclus, 5 ont présenté des réactions légères et transitoires au site d'injection. Aucun cas d'hypotension, d'hyperkaliémie ou d'aggravation de la fonction rénale nécessitant une intervention médicale n'a été signalé. Dans la partie A, les patients recevant du zilebesiran ont présenté des diminutions des taux sériques d'angiotensinogène corrélées à la dose administrée ( $r = -0,56$  à la semaine 8 ; IC 95 % : -0,69 à -0,39).

Les doses uniques de zilebesiran ( $\geq 200$  mg) étaient associées à des diminutions de la PAS (> 10 mm Hg) et de la pression artérielle diastolique (PAD) (> 5 mm Hg) à la semaine 8 ; ces changements étaient cohérents tout au long du cycle diurne et persistaient à 24 semaines. Les résultats des parties B et E étaient conformes à l'atténuation de l'effet sur la PA par un régime riche en sel et à un effet augmenté par la co-administration avec l'irbésartan, respectivement.

Enfin, l'étude PRECISION a examiné l'efficacité et la sécurité de l'aprocitentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline A et B dans une étude de phase III, randomisée contrôlée en double aveugle. L'essai a été bâti sur trois phases successives permettant d'évaluer l'efficacité, la réversibilité et la tolérance de la molécule. Dans cette étude, l'aprocitentan améliore les valeurs de PAS mesurées au cabinet médical ou en ambulatoire *versus* placebo chez des patients souffrant d'HTA résistante et déjà traités par une trithérapie antihypertensive fixe, dont un diurétique. L'effet observé de l'aprocitentan était modéré mais statistiquement significatif. Les événements indésirables les plus fréquents étaient des œdèmes des membres inférieurs ou une surcharge hydrosodée ainsi qu'une anémie par hémodilution.

### Étude NO STONE

L'étude NO-STONE est une étude randomisée, contrôlée en double aveugle testant l'efficacité de

l'hydrochlorothiazide sur la récurrence lithiasique. Elle a inclus 416 adultes, ayant eu au moins deux calculs dans les 10 ans, composés d'au moins 50 % d'oxalate de calcium, phosphate de calcium ou mixte. Les patients ont été randomisés en quatre groupes (placebo, hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 ou 50 mg) avec un suivi de 36 mois. Cette étude n'a pas montré d'efficacité de l'hydrochlorothiazide sur le critère de jugement principal, à savoir la récurrence radiologique ou clinique des calculs. Il est intéressant de noter que la récurrence des calculs à trois ans était plutôt élevée : 59 % dans le groupe placebo, 59 % dans le groupe recevant 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, 56 % dans le groupe recevant 25 mg et 49 % dans le groupe recevant 50 mg.

Plusieurs raisons pourraient expliquer ce résultat : seulement 60 % des patients étaient hypercalciuriques, avec une part certaine d'hypercalciurie diététique au vu de la consommation sodée des participants. De plus, les thiazides réduisant principalement l'hypercalciurie par le biais de la déplétion du volume en favorisant la réabsorption passive du calcium paracellulaire dans le tubule proximal, l'effet hypocalciurique des thiazides a certainement été atténué par l'apport élevé en sodium. Cette étude a également mis en évidence les effets secondaires liés à la prise de thiazide : hypokaliémie, goutte, diabète sucré de novo, allergies cutanées, et fréquence d'insuffisance rénale aiguë plus élevée.

### **Recommandations sur la prise en charge de l'hyperoxalurie primaire**

Dans le cadre des nouveautés thérapeutiques récentes dans l'hyperoxalurie primaire, ERKnet et Oxaleurop Network ont proposé des recommandations dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hyperoxalurie primaire. L'ensemble des recommandations ne sera pas détaillé dans cet article. Un point spécifique sur l'algorithme de décision d'un traitement par SiRNA, pas forcément facile à lire : les patients ont été séparés en sept groupes en fonction de leur sensibilité à la B6 et de leur fonction rénale. Le seul groupe (groupe G) où le SiRNA n'est pas suggéré ou recommandé est le groupe B6-sensible répondant complètement.

### **Rôle du transporteur SLC26A1 (sulfate/bicarbonates)**

Une très belle étude est parue cette année dans le *Journal of Clinical Investigation* sur le rôle du transporteur SLC26A1. Le sulfate, pourtant impliqué dans de nombreux processus métaboliques, n'est pas mesuré en clinique et peu de laboratoires ont la possibilité de la doser. Le rein joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie

du sulfate. Le sulfate, librement filtré dans le glomérule rénal est ensuite réabsorbé au niveau du tubule proximal par le cotransporteur sodium-sulfate de la membrane apicale *SLC13A1*, travaillant en série avec le transporteur d'anions sulfate *SLC26A1* situé du côté basolatéral. Ce dernier est un échangeur d'anions sensible au pH pour le sulfate et le bicarbonate, qui médie également le transport de l'oxalate. Cette étude débute par la description d'un cas clinique d'un patient avec une mutation homozygote *SLC26A1* mettant en évidence une hyposulfatémie avec une augmentation de l'excrétion urinaire de sulfate mais également une tendance à l'hyperoxalurie transitoire. Les auteurs proposent ensuite une étude d'expression fonctionnelle *in vitro* montrant une réduction du transport de sulfate et d'oxalate au niveau cellulaire. Enfin, les auteurs ont étudié à grande échelle sur 4 708 patients participant à une cohorte allemande (*German Chronic Kidney Disease* [GCKD]) la fréquence de cette mutation grâce à une analyse en exome. Ils ont pu mettre en évidence la présence de 43 de ces variants rares et codants (allèles) parmi 130 participants différents qui présentaient des niveaux moyens significativement plus bas de sulfate plasmatique par rapport aux 4 578 participants du GCKD ne portant aucun de ces variants.

### **Formule d'estimation du DFG**

L'estimation du DFG est d'une importance capitale puisque la détection précoce de la maladie rénale chronique (MRC) est la pierre angulaire de la néphroprotection. La formule actuellement recommandée en France chez l'adulte est le CKD-EPI, la formule recommandée chez l'enfant restant celle de Schwartz. L'estimation de la fonction rénale du jeune adulte reste cependant une problématique lors du transfert en néphrologie adulte avec des changements de valeur de DFG estimés non négligeables entre le Schwartz et le CKD-EPI à 18 ans (alors que bien entendu leur DFG ne s'est pas modifié). C'est cette observation qui est à l'origine de la *Full Age Spectrum Equation* (FAS), basée sur une valeur de créatininémie normalisée (c'est-à-dire un ratio entre cette créatininémie et une valeur Q définie comme la valeur de créatininémie médiane d'une population normale qui varie dans l'enfance mais qui est stable chez l'adulte). Cette valeur normalisée est interprétée en fonction de la valeur normale du DFG mesuré, en partant du principe que la moyenne de la concentration sérique de créatinine d'une population doit correspondre à la moyenne du DFG mesuré. Ensuite, l'équation FAS prend en compte chez l'adulte la décroissance physiologique du DFG après 40 ans. La construction théorique de l'équation FAS basée sur la concentration sérique de cystatine C est identique. Dans la suite des débats sur le nouveau CKD-EPI, un nouveau FAS a été développé avec

la cystatine sans inclure la notion de sexe ni de couleur de peau. Sur la base des données de 227 643 patients en Suède, le facteur de réécalonnage de la cystatine C a été estimé à 0,83 pour les hommes et les femmes de moins de 50 ans, et à  $0,83 + 0,005 \times (\text{âge} - 50)$  pour ceux de 50 ans ou plus. Cette nouvelle équation eGFRcys EKFC a une précision similaire à celle de l'équation eGFRcr EKFC chez les patients blancs et noirs (11 231 patients en Europe, 1 093 aux États-Unis et 508 en Afrique), et était plus précise que l'équation CKD-EPI cyst. La moyenne arithmétique de eGFRcr EKFC et eGFRcys EKFC améliorerait également la précision de l'estimation du DFG par rapport aux estimations de chaque équation de biomarqueur seule.

## Néphropathie à IgA : comment préserver la fonction rénale aujourd'hui et demain ?

### Physiopathologie de la néphropathie à IgA

La néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (NlgA) est la plus fréquente des glomérulopathies primitives. Elle est caractérisée par la présence d'immunoglobulines A anormales (déficientes en galactose ou Gd-IgA1) dans le mésangium. Il existe une prédisposition génétique car dans une grande étude incluant 10 146 patients et 28 751 contrôles, 30 loci à risque ont été identifiés comme associés à 11 % du risque de développer une néphropathie à IgA et à 23 % de l'héritabilité.

La NlgA est également associée à des modifications immunologiques. En particulier, il existe une augmentation de BAFF (BLYS) et d'APRIL circulant avec une expression augmentée de leurs récepteurs BMCA et TACI sur les lymphocytes B responsable d'une augmentation du nombre de lymphocytes B résidant dans le tube digestif. La balance Th1/Th2 est également perturbée au sein des lymphocytes T avec diminution des lymphocytes T régulateurs et augmentation des Th22 et Th17. On retrouve une augmentation de l'expression des *toll-like receptors* dans le rein. Enfin, la NlgA est associée à une activation de la voie alterne et de la voie des lectines du complément.

Dans la NlgA, il va premièrement se produire une augmentation de production d'IgA1 déficientes en galactose O-Glycan avec épitope GalNAc (Gd-IgA1). Puis, des anticorps IgG anti-Gd-IgA1 (possiblement à cause d'un mimétisme bactérien ou viral avec un rôle du microbiote restant à démontrer) vont être produits, en particulier contre les formes multimériques de Gd-IgA1, conduisant à la formation de complexes immuns circulants contenant du C3. Ces complexes immuns sont pathogènes et responsables de dépôts mésangiaux *via*

le récepteur à la transferrine (CD71), qui vont induire une activation mésangiale avec production de cytokines pro-inflammatoires, d'angiotensine 2 et d'endothéline 1, une prolifération mésangiale, puis une souffrance glomérulaire diffuse associée à de l'inflammation, une souffrance podocytaire, une dysfonction endothéliale et une production de matrice extracellulaire [8].

### Enjeux pour le patient et le néphrologue

La NlgA est une pathologie d'une vie entière. L'évolution est souvent indolente, mais très hétérogène. La prédiction pronostique reste assez difficile à interpréter dans cette maladie. Les principaux marqueurs pronostiques dans la NlgA sont le DFG  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , l'hématurie macroscopique, la protéinurie  $> 1 \text{ g/j}$  et l'HTA initiale [9].

La classification d'Oxford est la classification histopathologique de référence de la NlgA ; elle résume cinq principales atteintes pathologiques de la maladie (MEST-C) : la prolifération mésangiale (M), l'hypercellularité endocapillaire (E), la glomérulosclérose segmentaire (S), le pourcentage d'atrophie tubulaire/fibrose interstitielle (T), et la présence de croissants extra-capillaires cellulaires ou fibro-cellulaires (C). Des algorithmes de prédiction intégrant la classification d'Oxford ont émergé comme le *IgAN risk-prediction tool*. Il permet d'estimer le risque de progression de la maladie rénale à un temps choisi après la biopsie en fonction des données démographiques, biologiques et de la classification d'Oxford. À noter que ce score est très probablement amené à devenir caduc avec les nouvelles thérapies dans la NlgA. Une étude, comparant le traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (iSRAA) et corticothérapie à un iSRAA seul, a identifié que la présence de lésions M1, S1 et T1 était particulièrement associée à la réponse rénale à la corticothérapie [10].

La réduction de la protéinurie sous traitement apparaît fortement inversement, corrélée à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ( $R^2 : 0,98 [0,29-1,00]$  pour la pente chronique du DFG). La persistance de l'hématurie micro- ou macroscopique apparaît également comme un important facteur de mauvais pronostic [11, 12].

De nouveaux biomarqueurs pronostiques ont été rapportés, comme les IgG anti-IgA1 hypogalactosylées circulantes, dont la présence est associée à une diminution de la survie rénale (56 % vs 80 % à 10 ans,  $p = 0,007$ ). Par ailleurs, la positivité du marquage C4d glomérulaire en immunohistochimie semble associée à une évolution rénale défavorable [13].

## Thérapeutiques actuelles et à venir

Le sparsentan est un double antagoniste des récepteurs de l'endothéline 1 (ETAR) et de l'angiotensine 2 (AT1R). L'essai de phase III PROTECT en double aveugle comparait le sparsentan à 200 mg puis 400 mg/j à l'irbésartan (150 mg puis 300 mg/j) chez les patients avec NlgA biopsiée avec protéinurie résiduelle  $\geq 1$  g/j sous dose stable d'iSRAA. Il existait une diminution relative de la protéinurie de 41 % dans le groupe sparsentan par rapport au groupe irbésartan à 9 mois ( $p < 0,0001$ ) [14]. Le profil de sécurité était également rassurant sans augmentation du risque d'hyperkaliémie, ni de surcharge hydrodrosée, et similaire à celui du comparateur actif, l'irbésartan.

Des résultats complémentaires ont été communiqués, retrouvant une amélioration du déclin du DFG dans le groupe sparsentan à 110 semaines par rapport à l'irbésartan [15]. Une autre étude de phase III, ALIGN, évalue actuellement un antagoniste sélectif du récepteur à l'endothéline 1, l'atrasentan.

Pour les NlgA à haut risque de progression, c'est-à-dire avec une protéinurie  $> 1$  g/j malgré un traitement néphroprotecteur maximal, les recommandations KDIGO 2021 recommandent de considérer l'inclusion dans une étude clinique, ou de discuter une corticothérapie si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $> 30$  ml/min, selon le rapport bénéfice/risque (grade 2B). L'essai randomisé TESTING a montré un bénéfice de la corticothérapie par méthylprednisolone sur la progression de la MRC ou le décès de cause rénale par rapport au placebo (29 % vs 43 %,  $p < 0,001$ ), en plus du traitement standard, au prix d'un surrisque d'événements indésirables sévères dans le groupe corticothérapie. À noter que l'étude a été arrêtée temporairement en raison de cette augmentation du risque d'événements indésirables sévères, notamment infectieux, dans le groupe corticothérapie (2 fois plus en cas de dose réduite et plus de 4,5 fois plus en cas de dose standard), puis reprise en diminuant la dose de corticoïdes de moitié. L'essai randomisé STOP-IgAN ne montrait pas de bénéfice à l'ajout de traitement immunosuppresseur par rapport au traitement standard sur la survie globale ou rénale et davantage de complications métaboliques et infectieuses dans le groupe recevant des immunosuppresseurs.

Le TR-budésone (*targeted released budesonide*) est un corticoïde à libération entérique ciblée. Il cible spécifiquement les plaques de Peyer du tissu lymphoïde associé au tube digestif et ainsi diminue la production des Gd-IgA1 et augmente leur clairance hépatique pour en diminuer les effets systémiques, notamment rénaux. L'étude internationale contrôlée randomisée *NeflgArd* comparait

l'administration de 16 mg/j de TR-budésone ou de placebo pendant neuf mois chez des patients avec NlgA prouvée avec protéinurie  $> 1$  g/j. À 24 mois, il existait une différence du DFGe moyen de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en faveur du groupe TR-budésone ( $p < 0,0001$ ) et une réduction de -41 % de la protéinurie ( $p = 0,0001$ ), par rapport au placebo, pour un profil de tolérance rassurant, notamment sur le plan infectieux et métabolique [16].

De nombreux essais de phase III sont en cours dans la NlgA. Plusieurs essais ciblent les lymphocytes B. L'étude Visionary évalue l'intérêt dans anticorps anti-APRIL, le sibeprenlimab. Deux doubles inhibiteurs de BlyS (BAFF) et APRIL sont également à l'étude : l'atacept et le telitacept.

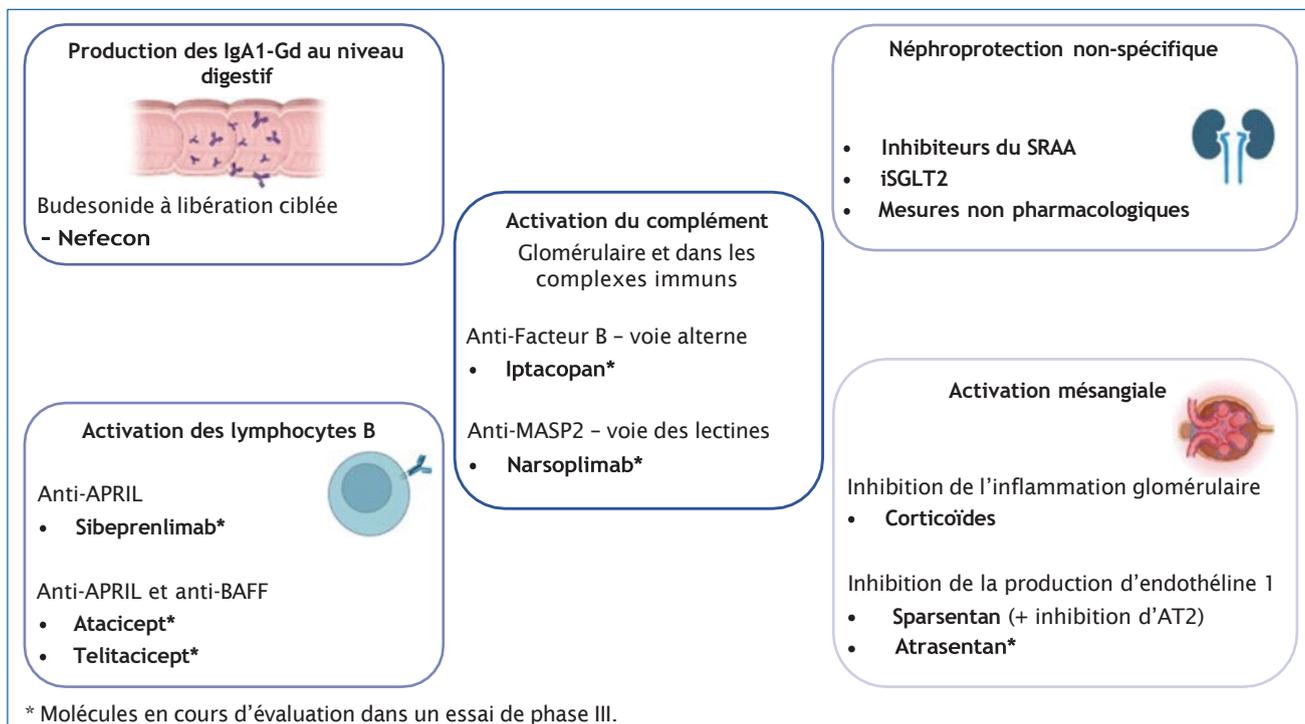
Concernant les thérapeutiques ciblant le complément, l'étude ARTEMIS-IgAN évalue actuellement le narsoplimab, un inhibiteur de MASP2 (sur la voie des lectines), et l'étude APPLAUSE-IgAN l'iptacopan, un inhibiteur du facteur B (sur la voie alterne). Les nouveaux traitements dans la NlgA sont résumés dans la *figure 2*.

Le traitement non pharmacologique reste évidemment d'actualité : régime limité en sel, contrôle du poids, pratique d'une activité physique, éviction des traitements néphrotoxiques et du tabac. De même, le traitement néphroprotecteur non spécifique par inhibiteur du SRAA (iSRAA : IEC, ARA2) et iSGLT2 pour un objectif de protéinurie  $< 0,5$  g par jour (recommandations KDIGO, grade 1B). Une analyse en sous-groupe de DAPA-CKD chez 270 patients avec néphropathie à IgA montre une amélioration du risque de réduction de plus de 50 % du DFG ou IRCT ou décès. Des résultats similaires sont retrouvés pour l'empagliflozine. Le profil de sécurité des iSGLT2 est globalement rassurant dans la NlgA, comme dans les autres néphropathies.

## Comment améliorer le pronostic rénal dans la vascularite à ANCA ?

### Définir la réponse rénale

La définition de la réponse rénale au traitement dans les vascularites associées aux ANCA (VAA) est complexe. L'activité globale de la maladie est évaluée par le score *Birmingham Vasculitis Activity* (BVAS). Le delta de DFG par rapport au DFG initial a servi de critère d'évaluation dans de nombreuses études de référence, mais son interprétation dépend beaucoup de la définition du DFG initial qui peut être variable (pris à la phase de plateau ou plus précocement).



**Figure 2** · Nouvelles cibles et traitements dans la néphropathie à IgA. Ici sont résumés les traitements disponibles dans la néphropathie à IgA, en fonction de leur cible physiopathologique de la maladie : production des IgA1 hypogalactosylées (IgA1-Gd), activation des lymphocytes B, activation endothéliale, activation du complément et mesures de néphroprotection générales. Figure réalisée avec Biorender.com (2023).

Dans l'analyse *post-hoc* de cinq grands essais randomisés européens (MAINRITSAN, MAINRITSAN2, RITUXVAS, MYCYC, IMPROVE), incluant 571 patients, une protéinurie séquellaire après traitement apparaît indépendamment associée à la mortalité ou à l'IRCT ( $_{adj}OR$  : 3,06 ; IC 95 % : [1,09-8,59]) et à la rechute rénale ( $_{adj}HR$  : 2,22 ; IC 95 % : [1,16-4,24]). L'hématurie séquellaire était elle aussi associée à la rechute rénale ( $_{adj}HR$  : 3,10 ; IC 95 % : [1,45-6,66]) [17]. Les ANCA anti-PR3 semblent associées à davantage de rechutes ( $_{adj}HR$  : 1,67 ; IC 95 % : [1,15-2,43]) tandis que les anti-MPO à davantage de décès ou IRCT ( $_{adj}HR$  : 2,16 ; IC 95 % : [1,13-4,11]). Un traitement d'entretien par une autre thérapeutique que du rituximab était associé aux rechutes, notamment rénales ( $_{adj}HR$  : 7,11 ; IC 95 % : [2,15-23,52]) [16]. Un DFG initial bas semble associé à un moindre risque de rechutes.

Plusieurs auteurs ont proposé de répéter la ponction biopsie rénale (PBR) pour s'assurer de la réponse rénale au traitement. Dans l'étude rétrospective de Chapman *et al.* sur 59 biopsies répétées, les résultats de la seconde PBR faisaient changer le traitement dans 75 % des cas. En cas de suspicion clinique d'activité rénale persistante, la PBR retrouve une maladie active dans 42 % et une autre pathologie dans 8 % des cas, en revanche l'absence de critère d'activité clinique semble rendre très peu probable de retrouver une atteinte active à la PBR [18].

La place de nouveaux biomarqueurs urinaires comme le CD163, le CD24 et MCP1 pour prédire le risque de rechutes reste à démontrer en pratique courante.

### Quels traitements des VAA avec atteinte rénale ?

À la suite de l'essai RAVE en 2010, montrant la non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide en induction dans les VAA sévères, les recommandations KDIGO 2021 recommandent l'utilisation de cyclophosphamide ou de rituximab en première intention en traitement d'attaque d'une VAA avec atteinte rénale, associée à une corticothérapie.

L'étude PEXIVAS n'a pas retrouvé de bénéfice à l'adjonction d'échanges (EP) au traitement immunosuppresseur d'attaque par corticoïdes + rituximab ou cyclophosphamide sur le risque d'IRCT ou de mortalité (28,4 % vs 31 %,  $p = 0,27$ ) [19]. Une récente méta-analyse de Walsh *et al.* ne retrouvait pas d'effet bénéfique des EP sur la mortalité. Ils sont cependant associés à une diminution du risque d'IRCT à un an, mais aussi à un surrisque d'événement infectieux sévère [20]. L'étude rétrospective de Nezam *et al.* confirme ces résultats. Elle identifie cependant la sous-population de patients semblant bénéficier des plasmaphèreses : notamment ceux avec

les insuffisances rénales aiguës (IRA) les plus sévères et ceux présentant une forme à croissants à la PBR [21]. Les recommandations EULAR 2022 préconisent la réalisation de EP en cas de VAA associée à une positivité des anticorps anti-MBG [22], dont le pronostic est plus sombre, et les suggèrent en cas de VAA avec une créatininémie > 300 µmol/L. L'utilisation systématique des EP en cas d'hémorragie intra-alvéolaire n'est pas recommandée [22].

Une corticothérapie à dose réduite (avec décroissance plus rapide) apparaissait non inférieure à un régime standard dans PEXIVAS et était associée à une réduction du taux d'infection grave de 31 % [19]. En 2022, les experts recommandaient une dose réduite de corticothérapie chez tous les patients les six premiers mois du traitement (recommandation forte) [23] pour aboutir à 4-5 mg par jour à M4-M5. Cependant, des données de vie réelle suggèrent qu'une décroissance rapide de la corticothérapie selon PEXIVAS semblerait associée à davantage de rechutes chez les patients avec une induction par rituximab [24] ou une IRA sévère initiale.

L'étude MAINRITSAN en 2014 a démontré la supériorité d'un traitement d'entretien par rituximab par rapport à l'azathioprine sur le taux de rémission prolongée (5 % vs 29 % à 28 mois,  $p = 0,002$ ) [25]. Récemment, l'analyse à long terme des études MAINRITSAN a montré une supériorité d'un traitement d'entretien par rituximab systématique pendant 18 mois, par rapport à l'azathioprine sur le risque de rechute à sept ans : HR : 0,38 ; IC 95 % : (0,20-0,71). Un entretien par rituximab à la demande était, lui, associé à davantage de rechutes sévères : HR : 2,92 ; IC 95 % : (1,43-5,96). Il n'y avait cependant pas de bénéfice à poursuivre le rituximab plus de 18 mois [26].

L'étude MASTER-ANCA en cours évalue l'intérêt de poursuivre ou non un traitement d'entretien chez les patients atteints de VAA au stade d'IRCT (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **Place de l'avacopan**

L'avacopan est un inhibiteur du complément, plus précisément un antagoniste sélectif du récepteur C5a (C5aR1) [27]. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des patients

adultes atteints de VAA sévère et active en association au rituximab ou au cyclophosphamide, avec un service médical rendu important.

L'essai de phase III ADVOCATE a démontré la non-infériorité de l'administration d'avacopan (30 mg *per os* 2 fois par jour pendant 52 semaines) vs prednisone chez 331 patients avec une VAA active traitée par immunosuppresseurs (rituximab ou cyclophosphamide) à 26 semaines (critère de jugement principal), et sa supériorité à 52 semaines (rémission prolongée à 52 semaines de 65,7 % vs 54,9 %,  $p = 0,007$ ), sans augmentation du risque d'effet indésirable [27], et avec moins de complications cortico-induites. Dans une analyse *post-hoc* d'ADVOCATE, chez les 50 patients avec une atteinte rénale sévère (DFGe < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), on assistait à une amélioration du DFGe plus importante dans le groupe avacopan par rapport au groupe prednisone (+16,1 vs +7,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,003$  à 52 semaines) [28]. Il permet une réduction du risque de rechute, une épargne cortisonique et d'éviter les complications de la corticothérapie, notamment chez les sujets fragiles et âgés [27].

Quelques séries de cas ont rapporté l'utilisation de l'avacopan en traitement supplémentaire d'un traitement d'induction standard, soit corticothérapie + rituximab soit cyclophosphamide + avacopan, et ont montré des résultats encourageants dans les cas de VAA restant active malgré un traitement de première intention ou de corticodépendance. Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé en 2021 l'indication de l'avacopan en traitement *add-on* du traitement d'induction standard (donc en association à la corticothérapie) en cas de VAA sévère.

### **Conclusion**

L'année 2022-2023 a vu la publication de nombreux essais cliniques randomisés contrôlés tant sur le plan de la néphroprotection, avec notamment le bénéfice clinique des iGLT2, que dans les néphropathies glomérulaires comme la NlgA et les VAA, l'HTA et même la maladie lithiasique. L'explosion de toutes ces études montre le dynamisme de notre discipline et donne de grands espoirs sur la prise en charge des maladies rénales pour limiter la dégradation du DFG et l'arrivée en dialyse.

- Les dernières études cliniques (randomisées contrôlées ou les métaanalyses) confirment l'effet bénéfique des iSGLT dans la néphroprotection.
- De nombreux essais cliniques testant de nouvelles thérapeutiques dans l'HTA résistante ont été publiés cette année.
- Le sparsentan et le budésonide apportent des résultats prometteurs dans la néphropathie à IgA. De nombreuses molécules d'intérêt ont été développées récemment dans la NlGA, en lien avec sa physiopathologie, et sont actuellement à l'étude.
- Dans les vascularites à ANCA, les études récentes ont précisé la place des traitements d'induction selon la gravité de la maladie. Les plasmaphéreses restent envisageables dans les cas les plus sévères. Le rituximab est le traitement d'entretien de premier choix. L'avacopan permet une option thérapeutique supplémentaire chez les malades sévères en cas de volonté d'épargne cortisonique.

## Références

- 1 • The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 117-27.
- 2 • Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022 ; 400 : 1788-801.
- 3 • Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022 ; 102 : S1-127.
- 4 • Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023 ; 41 : 1874-2071.
- 5 • Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on cystatin c-based kidney function: a SURPASS-4 post hoc analysis. *Diabetes Care* 2023 ; 46 : 1501-6.

- 6 • Writing Group for the CKD Prognosis Consortium, Grams ME, Coresh J, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and adverse outcomes: an individual-participant data meta-analysis. *JAMA* 2023 ; 330 : 1266-77.
- 7 • Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, et al. Inaxaplin for proteinuric kidney disease in persons with two APOLI variants. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 969-79.
- 8 • El Karoui K, Fervenza FC, De Vriese AS. Treatment of IgA nephropathy: a rapidly evolving field. *J Am Soc Nephrol* 2024 ; 35 : 103-16.
- 9 • D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 179-96.
- 10 • Tesar V, Troyanov S, Bellur S, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26(9) : 2248-58.
- 11 • Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. Association of treatment effects on early change in urine protein and treatment effects on GFR slope in IgA nephropathy: an individual participant meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021 ; 78(3) : 340-349.e1.
- 12 • Yu GZ, Guo L, Dong JF, et al. Persistent Hematuria and kidney disease progression in IgA nephropathy: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2020 ; 76(1) : 90-9.
- 13 • Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(9) : 1579-87.
- 14 • Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023 ; 401 : 1584-94.
- 15 • Rovin B, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in IgAN (PROTECT): 2-year results from a randomised, active controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023 ; 402 : 2077-90.
- 16 • Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023 ; 402 : 859-70.
- 17 • Benichou N, Charles P, Terrier B, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2023 ; 103 : 1144-55.
- 18 • Chapman GB, Farrar TE, Chapman FA, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2022 ; 61 : 1966-74.
- 19 • Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 622-31.
- 20 • Walsh M, Collister D, Zeng L, M, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022 ; 376 : e064604.
- 21 • Nezam D, Porcher R, Grolleau F, et al. Kidney histopathology can predict kidney function in ANCA-associated vasculitides with acute kidney injury treated with plasma exchanges. *J Am Soc Nephrol* 2022 ; 33 : 628-37.
- 22 • Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024 ; 83 : 30-47.
- 23 • Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2022 ; e064597.
- 24 • Nagle S, Nguyen Y, Puéchal X, et al. Utilisation réelle du régime de glucocorticoïdes à dose réduite de PEXIVAS dans la granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique. *American College of Rheumatology*, 2023 : <https://acrabstracts.org/abstract/real-life-use-of-the-pexivas-reduced-dose-glucocorticoid-regimen-in-granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis/>
- 25 • Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1771-80.
- 26 • Delestre F, Charles P, Karras A, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis* 2024 ; 83 : 233-41.
- 27 • Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 599-609.
- 28 • Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep* 2023 ; 8 : 860-70.