

INNOVATIONS 2021 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2021 a vu la publication de la mise à jour des recommandations internationales (KDIGO) de prise en charge des glomérulopathies. Nous en discutons quelques points clés pour les 3 glomérulopathies les plus fréquentes chez l'adulte. Nous résumons aussi le bénéfice clinique net, rénal et cardiovasculaire, observé chez les diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique randomisés à la finerenone (vs placebo). Cette molécule enrichit l'arsenal thérapeutique destiné à freiner la progression de la maladie rénale chronique chez le diabétique de type 2. Enfin, nous discutons les résultats d'un essai clinique récent qui montre que la chlorthalidone, un thiazidé, reste efficace dans le traitement de l'HTA chez l'insuffisant rénal sévère, contrairement au dogme en vigueur jusqu'à présent.

Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle, Michel Jadoul

MOTS-CLÉS ► Avacopan, diurétique thiazidé, finerenone, glomérulopathie, KDIGO, maladie rénale chronique

2021 innovations in nephrology

In 2021, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) published the updated guidelines concerning the management of glomerular diseases. Herein, we have briefly discussed several key points in regard to the management of the three most common glomerular diseases in adults. Next, we have reviewed the clinical benefits, considering both renal and cardiovascular perspectives, which were observed in Type 2 diabetics with chronic kidney disease (CKD), randomized to either finerenone or placebo. Based on these encouraging data, we can assume that this molecule will soon belong to the armamentarium deemed able to delay CKD progression in Type 2 diabetics. Lastly, we have discussed the results of a recent trial showing that chlorthalidone, a thiazide diuretic, proves to be still effective in Stage 4 CKD and this, in contrast to the prevalent dogma.

KEY WORDS

Avacopan, chronic kidney disease, finerenone, glomerular disease, KDIGO, thiazide diuretic

SOMMAIRE

Recommandations KDIGO 2021 pour la prise en charge des maladies glomérulaires

Valentine Gillion, Johann Morelle, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin

La finerenone, un nouveau médicament néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète

Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

L'utilisation de la chlorthalidone pour le traitement de l'hypertension chez l'insuffisant rénal chronique sévère

Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, service de Néphrologie,
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Michel Jadoul
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Les maladies glomérulaires sont rares et souvent dysimmunitaires. Les maladies glomérulaires non liées au diabète sont responsables de 15 à 20% des cas d'insuffisance rénale dans le monde. Plusieurs avancées récentes permettent une classification et une prise en charge plus précises et basées sur les preuves. Les recommandations internationales KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) consacrées aux glomérulopathies ont été actualisées en 2021 (1). Nous résumons ici quelques principes généraux de prise en charge, et les recommandations spécifiques aux trois glomérulopathies les plus fréquentes de l'adulte : la néphropathie à IgA, la glomérulopathie extra-membraneuse et la vasculite à ANCA.

PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE DES MALADIES GLOMÉRULAIRES

La biopsie rénale reste la méthode de référence pour le diagnostic précis des maladies glomérulaires, en particulier en cas de syndrome néphrotique (œdèmes, protéinurie >3 g/24h, hypoalbuminémie). Cependant, le développement de tests sérologiques sensibles et spécifiques pour certaines maladies glomérulaires (voir ci-dessous) suffit parfois pour poser un diagnostic. Dans la plupart des maladies glomérulaires, un traitement anti-protéinurique 'classique' (non-immunomodulateur) comprend un bloqueur du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou sartan), un régime pauvre en sel, et les diurétiques en deuxième ligne.

NÉPHROPATHIE À IGA

La néphropathie à dépôts mésangiaux d'immunoglobuline A (IgA) est la glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente. La présentation clinique est variable, de l'hématurie isolée à une insuffisance rénale rapidement progressive, en passant par une protéinurie associée à un déclin progressif de la fonction rénale. Une stratification du risque de progression basée sur des facteurs cliniques (filtration glomérulaire, protéinurie) et histologiques (activité et chronicité des lésions) est proposée. En cas de protéinurie persistante (>0.75 à 1 g/jour) malgré un traitement anti-protéinurique bien conduit, il est recommandé d'envisager l'inclusion dans des protocoles d'études. Alternativement, une corticothérapie systémique de 6 mois peut être envisagée selon la balance bénéfices-risques propre au patient, de préférence dans un centre expérimenté. Enfin, la publication des résultats de l'étude NEFIGARD (phase 3), testant l'efficacité d'un corticoïde à libération entérique (forme modifiée du budésonide)

chez les patients avec néphropathie à IgA et protéinurie persistante est attendue prochainement.

GLOMÉRULOPATHIE EXTRA-MEMBRANEUSE

La glomérulopathie extra-membraneuse (GEM) est la première cause de syndrome néphrotique idiopathique chez l'adulte. Elle est caractérisée en immunofluorescence par des dépôts de complexes immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. L'évolution est variable : environ un tiers des patients évolue vers l'insuffisance rénale terminale. La GEM est primaire (80%) ou secondaire à des cancers, maladies de système ou infections. La GEM primaire est une maladie auto-immune limitée au rein. L'identification en 2009 du récepteur de la phospholipase A2 de la membrane des podocytes (PLA2R) comme cible antigénique de la réaction immunitaire dans plus de 70% des GEM primaires a été une véritable révolution dans la compréhension et la prise en charge de cette maladie. Les autoanticorps anti-PLA2R constituent un biomarqueur spécifique, et sont maintenant dosés en routine. La biopsie rénale n'est plus obligatoire pour le diagnostic d'une GEM en présence d'un syndrome néphrotique idiopathique avec anticorps circulants anti-PLA2R, pourvu que la filtration glomérulaire soit normale.

La prise en charge thérapeutique dépend du risque de déclin fonctionnel rénal. Les patients sont stadifiés en risque faible, moyen, élevé et très élevé de progression en fonction du débit de filtration glomérulaire, de la protéinurie et du taux d'anti-PLA2R initial et pendant le suivi. Il est recommandé de traiter les patients à bas risque (fonction rénale conservée, protéinurie inférieure à 3.5 g/jour et albuminémie supérieure à 30 g/l) par un traitement anti-protéinurique seul. En effet, ces patients entrent assez fréquemment en rémission spontanée, sans nécessiter de traitement immunosuppresseur. Celui-ci (Rituximab ou cyclophosphamide-corticoïdes ou anti-calcineurine) est indiqué en cas de non-réponse clinique après 6 mois de traitement anti-protéinurique chez les patients à risque élevé. Il est indiqué d'emblée chez ceux à risque très élevé (par exemple, en cas d'évènement thrombo-embolique associé ou de dégradation rapide de la fonction rénale). Le suivi des anticorps anti-PLA2R en routine clinique est capital pour l'évaluation des chances de rémission spontanée et/ou sous immunosuppresseur et pour la prédiction de récurrence de la maladie clinique.

D'autres antigènes cibles podocytaires ont été découverts dans la GEM dont THSD7A, NELL-1, SEMA 3b, PCDH7, Ext1/2 et Contactin 1. Le marquage de ces antigènes est réalisé sur la biopsie rénale à des fins de recherche mais un panel sérologique serait bien sur utile à l'avenir (2).

VASCULITE À ANCA

L'atteinte rénale de la vasculite à Anticorps anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles (ANCA) se manifeste par une glomérulonéphrite nécrosante à croissants, sans dépôt immun à l'immunofluorescence. C'est la première cause d'insuffisance rénale rapidement progressive. L'atteinte rénale peut être associée à une hémorragie pulmonaire, entité appelée syndrome pneumo-rénal. Dans un contexte clinique évocateur et en présence d'ANCA-PR3 ou -MPO, un traitement immunosuppresseur peut être débuté sans attendre les résultats de la biopsie rénale. Le traitement comporte une phase d'induction de rémission, suivie d'un traitement de maintenance. Le traitement d'induction est clairement établi : Rituximab ou cyclophosphamide en association aux corticoïdes. Le traitement par Rituximab sera préféré en cas de vasculite à ANCA-PR3, de rechute de l'affection, de forme réfractaire au traitement par cyclophosphamide et chez les sujets jeunes (vu l'impact du cyclophosphamide sur la fertilité). L'utilisation de cyclophosphamide sera privilégiée dans les formes sévères rénales et/ou extra-rénales. L'étude PEXIVAS, publiée récemment, a montré qu'une corticothérapie réduite de moitié par rapport aux doses classiques était

aussi efficace pour l'induction de rémission, en association avec le traitement par Rituximab ou cyclophosphamide. Comme attendu, les effets secondaires étaient réduits dans le groupe sous corticothérapie à dose réduite. L'avacopan, un inhibiteur oral du récepteur C5a (intervenant dans l'activation de la voie alterne du complément) a été approuvé par les agences des médicaments américaine (FDA) et européenne (EMA) pour le traitement d'induction des vasculites à ANCA, en remplacement des corticoïdes (3). Nous attendons son remboursement en Belgique.

Les recommandations KDIGO proposent de discuter du recours aux échanges plasmatiques en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine sérique > 5.7 mg/dl ou dialyse) ou d'hémorragie pulmonaire avec hypoxémie. Ce consensus d'experts est proposé malgré les résultats de l'étude PEXIVAS (4), qui n'a pas démontré que l'adjonction d'échanges plasmatiques au traitement d'induction apportait un bénéfice clinique net. Des analyses post hoc de l'étude PEXIVAS et des méta-analyses sont attendues. Le traitement de maintenance se compose d'azathioprine pendant 18 mois à 48 mois ou de Rituximab pendant un minimum de 18 mois.

RÉFÉRENCES

1. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, *et al.* Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:753-779.
2. Hanset N, Aydin S, Demoulin N, Cosyns JP, Castanares-Zapatero D, Crott R, *et al.*, UCLouvain Kidney Disease Network. Podocyte antigen staining to identify distinct phenotypes and outcomes in membranous nephropathy: a retrospective multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:624-635.
3. Jayne RW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599-609.
4. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, *et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622-631.

La finerenone, un nouveau médicament néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète

Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

Les maladies rénales chroniques affectent plus de 850 millions de personnes dans le monde (1 sur 10 en Europe occidentale !) et sont responsables de nombreuses complications, au premier rang desquelles un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires. Elles peuvent en outre progresser vers la défaillance rénale (insuffisance rénale dite terminale), nécessitant le recours à la dialyse ou à la transplantation rénale. La progression des maladies rénales chroniques peut être ralentie par le contrôle optimal de la pression artérielle et la réduction de la protéinurie. Jusqu'il y a peu, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans représentaient la seule arme néphroprotectrice, en particulier dans les néphropathies protéinuriques. Récemment, les inhibiteurs SGLT-2 ont également démontré leur capacité à ralentir le déclin de la fonction rénale, d'abord chez les sujets diabétiques de type 2 (Etude Credence avec la canagliflozine), puis dans les néphropathies albuminuriques avec ou sans diabète (étude DAPA-CKD avec la dapagliflozine) (1).

Une nouvelle molécule va se rajouter à l'arsenal thérapeutique de la maladie rénale chronique associée au diabète, première cause d'insuffisance rénale dans le monde. La finerenone, un antagoniste non stéroïdien du récepteur à l'aldostérone (dit minéralocorticoïde) aux propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques, a en effet montré un bénéfice clinique net dans 2 essais cliniques récents.

L'étude Fidelio (2) a inclus et randomisé (finerenone vs placebo) 5734 diabétiques de type 2 atteints de maladie rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] 25-60 ml/min/1.73m² et rapport albuminurie/créatininurie 30-300 mg/g, ou DFGe 25-75 avec albuminurie/créatininurie 300-5000 mg/g). Plus de 99% des patients étaient sous IEC ou sartan au début de l'étude. Une kaliémie ≤ 4.8 mmol/l faisait partie des critères d'inclusion. Pendant un suivi médian de 2.6 années, le risque d'atteindre le critère composite principal rénal (DFGe < 15 ml/min/1.73m², chute du DFGe de plus de 40%, ou décès de cause rénale), a été réduit de 18% (p=0.001) chez les patients traités par finerenone par rapport au placebo. De même, le critère secondaire (risque de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus myocardique ou d'AVC non fatal ou d'hospitalisation

pour insuffisance cardiaque) a été réduit de 14% (p=0.03). L'hyperkaliémie imposant l'arrêt du médicament de l'étude a été plus fréquente sous finerenone (2.3%) que sous placebo (0.9%). Mais hormis cela, la tolérance de la finerenone était globalement bonne. En particulier, la fréquence de la gynécomastie n'était pas différente sous finerenone ou placebo, alors que cet effet secondaire est fréquent sous spironolactone et autres dérivés stéroïdiens.

Dans l'étude Figaro (3), 7347 diabétiques de type 2 ont été randomisés à la finerenone ou un placebo. Les critères d'inclusion ciblaient des patients atteints d'une néphropathie moins avancée (DFGe 25-90 ml/min et albuminurie/créatininurie 30-300 mg/g, ou GFR> 60 et albuminurie/créatininurie 300-5000 mg/g). La kaliémie, là aussi, ne pouvait pas dépasser 4.8 mmol/l. Les résultats de ce 2^e essai sont également positifs : pendant un suivi médian de 3.4 années, le risque du critère composite principal (décès de cause cardiovasculaire, infarctus ou accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque) a été réduit de 13% (p=0.03) dans le groupe finerenone. Le risque du critère rénal tendait à être réduit par la finerenone, même si le seuil de signification statistique n'était pas atteint, dans cette population à risque rénal plus faible. La fréquence de l'hyperkaliémie imposant l'arrêt du médicament était également légèrement plus élevée sous finerenone (1.2%) que sous placebo (0.4%).

Il est intéressant de noter qu'une sous-analyse montre que le groupe de patients (n=259) inclus dans Fidelio ou Figaro et déjà traités par inhibiteur SGLT-2 à la randomisation a un bénéfice clinique rénal similaire (finerenone par rapport au placebo) à celui observé chez les autres patients inclus dans ces 2 essais. Ceci suggère que le bénéfice néphroprotecteur de la finerenone pourrait s'ajouter à celui des inhibiteurs SGLT-2 (4). A noter que la fréquence de l'hyperkaliémie était plus faible en cas d'association finerenone-SGLT2-i que sous finerenone seule.

Ces résultats devraient déboucher sur un enregistrement de la finerenone pour ses vertus néphroprotectrices et cardioprotectrices chez les diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique. D'autres essais randomisés testent actuellement si un bénéfice est observé, comme démontré pour la dapagliflozine, chez les patients non diabétiques atteints de maladie rénale chronique.

RÉFÉRENCES

1. Oguz F, Demoulin N, Thissen JP, Jadoul M, Morelle J. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 to slow the progression of chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2021;1-10.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229.
3. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, *et al.*; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-2263.
4. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, *et al.*; on behalf of the FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney International Reports.* 2022;7:36-45.

L'utilisation de la chlorthalidone pour le traitement de l'hypertension chez l'insuffisant rénal chronique sévère

Michel Jadoul, Valentine Gillion, Nathalie Demoulin, Johann Morelle

Les diurétiques thiazidés (chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide) inhibent le co-transporteur Na^+/Cl^- au niveau du tube distal du néphron, au-delà du site d'action des diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide). Bien qu'ils soient moins puissants que ces derniers, ils sont souvent prescrits, notamment en association fixe avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans. Les thiazidés sont toutefois en principe considérés comme inefficaces chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Ce dogme est obsolète, d'après un essai clinique randomisé tout récent.

Agarwal et coll. ont randomisé 160 patients dont le DFGe était compris entre 15 et $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (stade 4 selon la classification KDIGO) à la chlorthalidone ou un placebo, avec titration progressive de la dose jusqu'à un maximum de 50 mg/jour. Le DFGe moyen était de $23 \pm 4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ à l'inclusion. Le profil des patients était le suivant : âge moyen de 66 ans, diabétique dans 76% des cas, prise moyenne de 3.4 antihypertenseurs (dont

un diurétique de l'anse chez 60% des patients) pression artérielle moyenne à l'inclusion de 141/73 mmHg.

Sous chlorthalidone, la pression artérielle systolique mesurée par Holter de 24h chute de 11 vs 0.5 mmHg (placebo), $p < 0.001$. En parallèle, l'albuminurie diminue d'environ 40% sous chlorthalidone, alors qu'elle ne change pas sous placebo. Comme attendu, le DFGe diminue très légèrement sous chlorthalidone, un phénomène réversible à la fin de l'étude. L'analyse des effets secondaires n'apporte aucune surprise : les patients sous chlorthalidone présentent un peu plus de vertiges, d'hyperuricémie, de hausse de créatinine et d'hyperglycémie que ceux sous placebo.

Au total, le *New England Journal of Medicine* a publié cette étude de taille modeste et de courte durée (12 semaines) car elle permet de revisiter un dogme et de l'abolir. Les thiazidés ne sont pas inefficaces (même si sans doute moins efficaces, ce qui n'était pas la question posée par l'étude) chez l'insuffisant rénal chronique, même sévère. Ils ont donc une place chez ces patients, assez souvent en association avec les diurétiques de l'anse.

RÉFÉRENCES

1. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, *et al.* Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2507-2519.