

# INNOVATIONS 2024 EN NÉPHROLOGIE

L'année 2024 a été témoin d'avancées significatives dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de néphropathie à IgA. Un contrôle strict de la protéinurie est primordial pour ralentir la progression vers l'insuffisance rénale. La première molécule immunomodulatrice ciblant la pathogénie de la néphropathie à IgA est désormais disponible en Belgique, et de nouvelles thérapies ciblées prometteuses sont en cours d'étude. En transplantation rénale, la prise en charge de la prophylaxie et du traitement des maladies à CMV bénéficie de l'arrivée de nouvelles molécules. Le maribavir est remboursé en Belgique depuis mars 2024 pour le traitement de la maladie à CMV réfractaire ou résistante, ou en cas d'intolérance au traitement due à une myélotoxicité ou à une néphrotoxicité.

*Nathalie Demoulin, Mohamed Amine El Kesri, Elliott Van Regemorter, Guillaume Fernandes, Ines Dufour, Valentine Gillion, Laura Labriola, Michel Jadoul, Eric Goffin, Arnaud Devresse, Nada Kanaan*

**MOTS-CLÉS** ► Néphropathie à IgA, transplantation rénale, cytomégalovirus

## Innovations 2024 in nephrology

The year 2024 saw significant advances in the therapeutic management of patients with IgA nephropathy. Strict control of proteinuria is essential to slow down the progression to kidney failure. The first immunomodulatory agent to target the pathogenesis of IgA nephropathy is now available in Belgium, and promising new targeted therapies are being investigated. In kidney transplantation, the prophylaxis and treatment of CMV disease have benefited from the advent of new drugs. Since March 2024, maribavir has been reimbursed in Belgium for the treatment of refractory or resistant CMV disease, or in cases of intolerance to treatment due to myelotoxicity or nephrotoxicity.

### KEYWORDS

IgA nephropathy, kidney transplantation, cytomegalovirus

## SOMMAIRE

### La Néphropathie à IgA

*Mohamed Amine El Kesri, Elliott Van Regemorter, Guillaume Fernandes, Ines Dufour, Valentine Gillion, Laura Labriola, Eric Goffin, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin*

### Infections à CMV en transplantation rénale : nouveautés en 2024

*Nada Kanaan, Eric Goffin, Arnaud Devresse*

## AFFILIATIONS

Service de Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain

## CORRESPONDANCE

Pre Nada Kanaan

Cliniques universitaires Saint-Luc - UCLouvain

Service de Néphrologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

## LA NÉPHROPATHIE À IGA

*Mohamed Amine El Kesri, Elliott Van Regemorter, Guillaume Fernandes, Ines Dufour, Valentine Gillion, Laura Labriola, Eric Goffin, Michel Jadoul, Nathalie Demoulin*

La néphropathie à immunoglobuline A (IgA) est la glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente (1). Elle touche le plus souvent les patients âgés de 20 à 40 ans et se manifeste sous différentes formes : épisodes d'hématurie macroscopique survenant 24 à 48h après une infection des voies respiratoires supérieures, hématurie microscopique découverte fortuitement, et plus rarement insuffisance rénale rapidement progressive. À ce jour, il n'existe pas de biomarqueur sérique ou urinaire spécifique de la maladie. Le diagnostic repose sur la biopsie rénale, qui met en évidence des dépôts d'immunoglobulines A et une prolifération cellulaire au niveau du mésangium des glomérules (2).

La néphropathie à IgA est la conséquence de plusieurs événements ou « hits », combinant la production d'IgA1 galactose-déficientes au niveau du système lymphoïde associé à l'intestin (plaques de Peyer de l'iléon distal), la formation d'anticorps complexant ces IgA1 anormales, à l'origine des complexes immuns qui se déposent au niveau du mésangium glomérulaire, et l'activation du système immunitaire dont le complément, entraînant inflammation et ensuite fibrose rénale (1).

La néphropathie à IgA protéinurique évolue fréquemment vers une insuffisance rénale 'terminale' (IRT) nécessitant un traitement par dialyse ou greffe rénale. Les facteurs associés à la progression de la maladie rénale chronique sont l'abondance de la protéinurie, une diminution du débit de filtration glomérulaire, une hypertension artérielle mal contrôlée et l'étendue des lésions chroniques à la biopsie rénale. Le traitement de la néphropathie à IgA comprend 2 volets. D'une part, un traitement néphroprotecteur visant à réduire la protéinurie et à contrôler la pression artérielle, via les mesures hygiéno-diététiques dont le régime pauvre en sel, ainsi que par la prescription de bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA) et d'inhibiteurs SGLT2. D'autre part, un traitement immunomodulateur peut être proposé pour réduire la production d'IgA1 galactose-déficientes, et/ou l'inflammation et l'activation du complément au niveau rénal (1,3-5).

Les données récentes du Registre National Anglais des Maladies Rares (RaDaR) montrent que 50% des patients atteints de néphropathie à IgA avec une protéinurie supérieure à 0.5 g/j ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, progressent

vers l'IRT ou décèdent pendant un suivi médian de 5.9 années. L'âge moyen au moment de l'IRT ou du décès était de 48 ans (6). L'analyse du registre RADAR montre aussi que le contrôle de la protéinurie est primordial. En effet, même les patients traditionnellement considérés comme étant à faible risque de progression avec un rapport moyen de protéinurie/créatininurie (UPCR) < 0.88 g/g présentaient un risque non négligeable d'arriver en IRT: 30% des patients avec un UPCR moyen compris entre 0.44 et 0.88 g/g et environ 20% de ceux avec un UPCR moyen < 0.44 g/g, ont développé une IRT dans les 10 ans suivant le diagnostic de néphropathie à IgA (5-6).

En raison de ces données, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, la fondation d'utilité publique qui publie les recommandations mondiales en néphrologie) recommande en 2024 une cible UPCR < 0.5 g/g, voire idéalement < 0.3 g/g, et non plus une cible UPCR < 1g/g comme en 2021 (ces nouvelles recommandations seront prochainement publiées, le projet de document a été rendu public en 2024) (4).

La prescription des bloqueurs du SRA, en plus des mesures hygiéno-diététiques, reste le traitement de base des patients avec une néphropathie à IgA. Cependant les études montrent que malgré l'utilisation prolongée et intensive des bloqueurs du SRA, deux tiers des patients maintiennent une protéinurie supérieure à 0.75-1g/j (5). Concernant les traitements récemment disponibles ou en cours d'étude pour la néphropathie à IgA, nous discuterons brièvement des inhibiteurs SGLT2, des antagonistes de l'endothéline, du budésônide à libération ciblée, des immunomodulateurs déplaçant les cellules B et des bloqueurs du complément.

Une méta-analyse semi-récente a montré que l'utilisation d'inhibiteurs SGLT2 en plus des bloqueurs du SRA à dose maximale tolérée ralentissait la progression rénale de 51% dans le sous-groupe de 500 patients avec une néphropathie à IgA (7). En plus des indications dans l'insuffisance cardiaque et le diabète de type 2, la dapagliflozine (Forxiga®) et l'empagliflozine (Jardiance®) sont remboursées en Belgique chez les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et un rapport albuminurie/créatininurie > 200 mg/g.

D'autres molécules, telles que les antagonistes du récepteur de l'endothéline, apportent des nouvelles perspectives thérapeutiques. Ils agissent en diminuant l'hyperpression intra-glomérulaire, l'inflammation, la prolifération cellulaire

et la fibrose rénale. Le sparsentan, un double antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et de l'endothéline de type A, a été comparé au traitement par irbesartan seul dans l'étude de phase 3 PROTECT. L'utilisation de sparsentan a entraîné une réduction significativement plus importante de la protéinurie à 36 semaines en comparaison à l'irbesartan (49.8% vs 15.1%,  $P < 0.0001$ ). L'effet du traitement sur le ralentissement du déclin du DFGe était par contre non significatif en considérant la pente totale (pente du déclin du DFGe de l'initiation du traitement à la fin de l'étude) ( $P = 0.058$ ) (8). L'atrasentan, un antagoniste du récepteur de l'endothéline de type A, est actuellement comparé au placebo dans l'étude ALIGN (phase 3). Les résultats intérimaires montrent un bénéfice de l'atrasentan en termes de réduction de la protéinurie à 36 semaines, en comparaison avec le groupe placebo (38% vs 3%,  $P < 0.001$ ) (9).

Concernant le deuxième volet du traitement (immunomodulateur), nous ne disposons auparavant que de la corticothérapie par voie systémique, dont l'efficacité à long terme était limitée et au prix d'effets secondaires conséquents (2,3-5). La première molécule immunomodulatrice ciblant la pathogénie de la néphropathie à IgA, disponible en Belgique, est le Nefecon® ou Kinpeygo®, un budésone per os à libération ciblée au niveau de l'iléon distal où se situent les plaques de Peyer. Le Nefecon a un effet de modulation des cellules B et plasmocytaires et entraîne une réduction des taux circulants d'IgA1 galactose-déficientes. Dans l'étude de phase 3, NEFIGARD, un traitement de 9 mois de Nefecon 16 mg/j chez des patients atteints d'une néphropathie à IgA, avec une protéinurie  $> 1$  g par jour sous bloqueur du SRA et un DFGe de 35-90 ml/min/m<sup>2</sup>, a entraîné une réduction d'environ 50% de la protéinurie et une stabilisation du DFGe, alors que le déclin du DFG était de 7.5 ml/min dans le groupe placebo (10). Une ré-augmentation de la protéinurie à 15 mois après la fin du traitement, associée à une pente de déclin du DFGe parallèle à celle du groupe placebo, suggère que des cycles répétés de Nefecon pourraient être nécessaires pour préserver la fonction rénale à long terme dans la néphropathie à IgA (5). La réabsorption systémique du budésone n'est que de 10% et les effets secondaires typiquement associés aux corticoïdes, sont souvent faibles à modérés en intensité. Le Kinpeygo® est remboursé en Belgique depuis décembre 2024 pour les

patients adultes présentant une néphropathie à IgA primitive avec une UPCR  $> 1,5$  g/g malgré inhibiteurs du SRA et une tension artérielle contrôlée.

Une autre approche pour moduler la production des cellules B et plasmocytaires consiste à inhiber la prolifération et la différenciation des cellules B en ciblant APRIL (un ligand inducteur de prolifération) et BAFF (facteur d'activation des cellules B). Les études de phase 2 ont montré que les agents ciblant APRIL (sibeprenlimab, zigakibart) ou BAFF et APRIL (atacipept, telitacicept, povetacicept) réduisent efficacement la protéinurie et les niveaux circulants d'IgA1 galactose-déficients, avec un bon profil de sécurité malgré des réductions parallèles des IgA sériques totales, des IgG et des IgM (5).

Les anti-CD20 ne sont pas efficaces dans la néphropathie à IgA, suggérant que les plasmocytes et cellules B produisant les IgA1 galactose-déficientes résident dans des microenvironnements tissulaires résistants à la déplétion anti-CD20 (5). Les thérapies entraînant la déplétion des CD38 (tel que le felzartamab), couramment utilisées dans le traitement du myélome multiple, sont en cours d'étude dans la néphropathie à IgA.

Dernièrement, afin de réduire l'inflammation intra-rénale, plusieurs inhibiteurs du complément sont testés dans la néphropathie à IgA. En effet, de nombreuses preuves sont en faveur de l'implication de la voie alterne du complément (et dans une moindre mesure, la voie des lectines) dans la pathogénie de la néphropathie à IgA (11-12). De nombreuses études cliniques randomisées de phase 2 et 3 sont actuellement en cours, évaluant des interventions à différents niveaux du système du complément. L'iptacopan, un inhibiteur oral du facteur B (activateur de la voie alterne du complément) est testé dans l'étude de phase 3 APPLAUSE-IgAN. L'analyse intérimaire a montré une réduction de 38% de la protéinurie par rapport au placebo après 9 mois de traitement (13).

En conclusion, la prise en charge de la néphropathie à IgA reste un défi majeur en néphrologie en raison de son risque important de progression vers l'IRT. Un diagnostic précoce, un contrôle strict de la protéinurie et l'intégration de nouvelles thérapies ciblées devraient permettre d'améliorer le pronostic des patients.

## RÉFÉRENCES

1. Stamellou E, Seikrit C, Tang SCW, *et al.* IgA Nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9(1):67. doi: 10.1038/s41572-023-00476-9.
2. Akachar Y, Morelle J, Demoulin N. Nouvelles thérapies dans la néphropathie à IgA. *Innovations 2022 in Nephrology*. Louvain Med. 2023.
3. Rovin BH, Adler SG, Barratt, *et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guidelines for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021; 100(4S): S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
4. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/08/KDIGO-2024-IgAN-IgAV-Guideline-Public-Review-Draft.pdf>
5. Floege J, Bernier-Jean A, Barratt, Rovin B. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney Int*. 2025; Jan 31:S0085-

- 2538(25)00076-6. doi:10.1016/j.kint.2025.01.0.14. Online ahead of print.
6. Pitcher, D, Braddon, Fiona, Hendry, B, *et al.* Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Nephrol.* 2023; 18(6):727-738. doi: 10.2215/CJN.000000000000135.
  7. 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: 1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
  8. Rovin BH, Barratt B, Heerspink HJL, *et al.* Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402: 2077-2090. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02302-4.
  9. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, *et al.* Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *N Eng J Med.* 2025; 392: 544-554. doi: 10.1056/NEJMoa2409415.
  10. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, *et al.* NeflgArd trial investigators. 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(10417): 2077-2090. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02302-4.
  11. Barratt J, Lafayette RA, Zhang H, *et al.* IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy. *Kidney Int.* 2023; 104: 254-264. doi: 10.1016/j.kint.2023.04.029.
  12. Duval A, Caillard S, Fremeaux-Bacchi V. The complement system in IgAN: mechanistic context for therapeutic opportunities. *Nephrol Dial Transplant.* 2023; 38:2685-2693. doi: 10.1093/ndt/gfad140.
  13. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, *et al.*, for the AP-PLAUSE-IgAN Investigators. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Eng J Med.* 2024 Oct 25; doi: 10.1056/NEJMoa2410316. Online ahead of print.

## INFECTIONS À CMV EN TRANSPLANTATION RÉNALE : NOUVEAUTÉS EN 2024

*Nada Kanaan, Eric Goffin, Arnaud Devresse*

L'infection à cytomégalo virus (CMV) est l'une des complications infectieuses les plus fréquentes et les plus importantes survenant après une transplantation rénale. Elle est associée à une morbi-mortalité accrue dues aux surinfections bactériennes et opportunistes, aux toxicités médicamenteuses, ainsi qu'à la survenue de rejets aigus et chroniques.

Le CMV est un herpes virus humain, ubiquitaire, dont la séroprévalence varie de 30 à 97%. Après une infection primaire, le virus persiste dans les cellules à l'état latent et peut se réactiver après la transplantation rénale à la faveur de l'immunosuppression ou être transmis au receveur par l'organe greffé. Le spectre du CMV va de l'infection à la maladie, l'infection correspondant à la réplication virale et la maladie à la réplication virale associée à des symptômes cliniques et/ou une atteinte d'organes comme le foie, la moelle, les poumons, les intestins (1).

Dans ce contexte, le dépistage, la prévention, le diagnostic et le traitement du CMV sont très importants pour le patient greffé rénal. Des avancées ont récemment été réalisées dans la prise en charge de l'infection/maladie à CMV.

### Letermovir dans la prophylaxie

Dans la prévention du CMV, la prophylaxie est la stratégie la plus couramment utilisée. Elle se fait classiquement chez tous les patients à risque de réactivation du CMV et consiste en un traitement prophylactique antiviral à base de valganciclovir pour les receveurs de greffe séronégatifs pour le CMV recevant un greffon d'un donneur séropositif (D+/R-) ainsi que pour tous les receveurs séropositifs (D+/R+, D-/R+), pendant 3 à 6 mois après la transplantation. L'utilisation du valganciclovir est cependant limitée par ses effets myélosuppresseurs et la survenue d'une leucopénie/neutropénie qui entraîne l'arrêt du traitement antiviral mais également une réduction voire un arrêt du mycophénolate mofétil, l'un des piliers du traitement immunosuppresseur qui est aussi leuco-neutropéniant. Le letermovir, un antiviral qui inhibe le complexe DNA-terminase du CMV, est aussi efficace que le valganciclovir dans la prévention et ne provoque pas de myélotoxicité. Il est approuvé en Belgique depuis 2019 pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les receveurs de greffe de moelle allogénique comme alternative en cas d'intolérance.

rance ou de contre-indication au valganciclovir. Chez les transplantés rénaux D+/R-, une étude de phase 3, randomisée, contrôlée, en double aveugle, parue dans le JAMA en 2023, a montré la non-infériorité du letermovir par rapport au valganciclovir en prophylaxie de la maladie à CMV pendant 52 semaines avec l'avantage d'une moindre fréquence de leuconéutropénie (26% vs 64%) et une meilleure tolérance (2). Par conséquent, l'utilisation du letermovir chez les transplantés rénaux a récemment été approuvée en France chez les D+/R-

## Maribavir dans le traitement des maladies réfractaires/résistantes

Le traitement classique de l'infection/maladie à CMV est le valganciclovir/ganciclovir qui s'accompagne généralement d'une réponse adéquate. Cependant, dans 1 à 2% des cas, surviennent des maladies à CMV réfractaires à un traitement de première ligne par ganciclovir (persistance d'une virémie/symptômes qui ne s'améliorent pas après deux semaines de traitement antiviral bien conduit) ou résistantes au traitement (avec détection d'une mutation virale qui entraîne une susceptibilité diminuée à un ou plusieurs antiviraux) (3). Les traitements de deuxième ligne incluant le foscarnet, cidofovir et hautes doses de ganciclovir sont hautement toxiques. Le maribavir, qui cible la

kinase virale pUL97 et ses substrats naturels, est devenu récemment le traitement de choix pour les maladies à CMV réfractaires ou résistantes. L'étude Solstice, parue en 2021 a en effet montré qu'une meilleure clairance du CMV était observée après 8 semaines de traitement avec le maribavir comparé aux traitements standards initiés par les investigateurs incluant le valganciclovir/ganciclovir, le foscarnet ou le cidofovir (57 vs 24%), avec un maintien de l'avantage du maribavir dans la clairance du CMV et des symptômes à la 16ème semaine. Le maribavir était nettement moins leuconéutropénique que le valganciclovir (1.7% vs 25%) et associé à moins d'insuffisance rénale que le foscarnet. La tolérance du maribavir était bonne excepté une dysgueusie qui disparaissait à l'arrêt du traitement (4). Dans ce contexte, le maribavir est remboursé en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> mars 2024 pour le traitement de la maladie à CMV réfractaire ou résistante, ou en cas d'intolérance au traitement due à une myélotoxicité ou à une néphrotoxicité. Une surveillance des taux sanguins de tacrolimus est recommandée, car une augmentation de la tacrolémie peut survenir à l'initiation du maribavir. En cas de maladie à CMV réfractaire/résistante affectant le système nerveux central et/ou atteinte de la rétine, le foscarnet demeure le traitement de choix en raison de la mauvaise pénétration du maribavir dans le système nerveux central et des concentrations oculaires basses.

## RÉFÉRENCES

1. Akansha Agrawal, Michael G. Ison, and Lara Danziger-Isakov. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *CJASN*. 2022; 17: 286–295.
2. Ajit P. Limaye; Klemens Budde; Atul Humar, *et al*. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients- A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330 (1):33-42.
3. Per Ljungman, Roy F. Chemaly, Fareed Khawaya, *et al*. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis*. 2024;79(3):787–94.
4. Robin K. Avery, Sophie Alain, Barbara D. Alexander, *et al*. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):560