

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 26 Mars 2024

Albuminurie en présence d'insuffisance rénale chronique : un traitement possible ?

Dr David Jaques

Depuis une dizaine d'années la néphroprotection a évolué... au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) se sont ajoutés les inhibiteurs du SGLT2, les antagonistes aux minéralocorticoïdes et les agonistes GLP 1.

Parmi les molécules en cours de développement, il y a les antagonistes du récepteur à l'endothéline... Celle-ci est sécrétée par l'endothélium et a des effets notamment sur le rein:

- Récepteur A: vasoconstriction, prolifération cellulaire et de matrice → fibrose...
- Récepteur B: Contre l'effet du récepteur a.

Les médicaments antagonistes du récepteur à l'endothéline ciblent donc le récepteur A. L'endothéline est similaire à l'angiotensine sur le long terme, à la différence que cette dernière produit une rétention hydro-sodée alors que l'endothéline provoque une natriurèse.

Les études RADAR et [SONAR](#) ciblent la néphropathie diabétique par atrasentan. Elles sont arrêtées par un taux de rétention hydro-sodée trop élevé. Cet effet secondaire peut être contrôlé par une combinaison avec un SGLT2, comme l'observe l'analyse post-hoc des données de SONAR.

[L'article du jour](#) compare deux doses différentes de Zibotentan combiné à la Dapagliflozine contre de la Dapagliflozine seule chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

C'est une étude dans 18 pays et 220 sites, avec 447 patients randomisés dans 3 bras, toujours avec 10mg de dapagliflozine: Zibotentan 0.25mg, 1.5 mg, placebo.

Issue primaire: évolution de la protéinurie à 12 semaines
Issues secondaires: nombreuses, dont rétention hydro-sodée

Inclusion: standards, eGFR \geq 20ml/min/1.73m³, albuminurie \geq 150mg
Exclusion: contre-indications (DT1, polykystiques, diabète décompensé) + fragilités cardiaques (SCA récente, décompensation, insuffisance cardiaque, nt-pto-BNP > 400)

Caractéristiques de la population

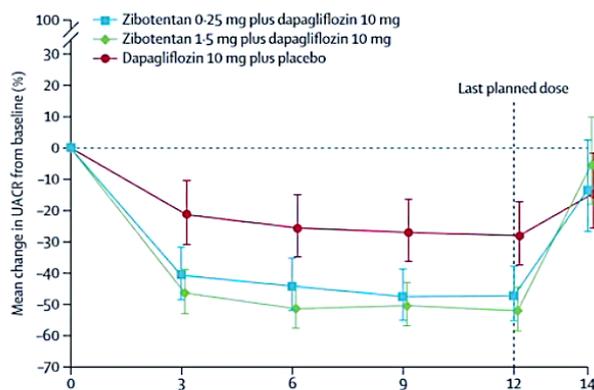
- Principalement des hommes (69%) blancs (71%), ce qui correspond à la situation clinique connue, d'une moyenne d'âge de 60 ans.
- La pression cardiaque est assez bien contrôlée (~137/80), et l'eGFR moyen de 45ml/min, avec la moitié des patients avec des eGFR < 45ml/min. L'albuminurie médiane est de 0.57mg/jour.
- 50% des patients ont un diabète de type 2, et donc seuls 50% des néphropathies sont diabétiques.
- Médicaments: grande majorité sous bloqueur du SRAA

Résultats

Si la dapagliflozine seule diminue la protéinurie de 25%, celle-ci diminue de près de 50% lorsque combinée avec du zibotentan, quelle que soit la dose.

Sous-groupes

Pas d'effets d'interaction quelle que soit la dose, dans tous les sous-groupes: diabète, degrés d'insuffisance rénale, pression artérielle.



Issues secondaires

- pression artérielle systolique: diminution de 4-5mmHg sous dapagliflozine, doublé sous zibotentan.
- eGFR: baisse persistante sous dapagliflozine, sans effet ajouté par le zibotentan.
- Sécurité: >10% des patients ont eu un effet secondaire demandant l'arrêt du traitement contre 4% dans le groupe placebo (rétention hydrosodée)

Discussion

- Impact du contrôle tensionnel sur la protéinurie?
→ baisser la tension réduit la protéinurie, même sans néphroprotection ciblée. Ici les deux baissent, malgré une analyse de corrélation à résultat négatif, difficile de faire la part des choses avec un suivi si court.
- Implications à long terme de la baisse initiale du eGFR?
→ peu inquiétant, habituel en néphrologie, bénéfique remonte au long cours.
- > 10% d'arrêt de traitement malgré des patients très sélectionnés → pas de fragilité cardiaque
- Implication d'Astrazeneca qui finance l'étude, mais pas que: 8 des 11 auteurs sont employés par Astrazeneca...

Conclusion

La combinaison d'un inhibiteur du récepteur à l'endothéline semble permettre une optimisation par rapport aux soins standards, dans la néphropathie toute cause.

Le rapport risque/bénéfice sur des issues rigides sont à déterminer en phase 3 (en cours).

