

Kidney Outcomes Following Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor vs Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Therapy for Thrombotic Microangiopathy

Jianbo Li, Qinghua Liu, Xingji Lian, Shicong Yang, Rong Lian, Wenchuan Li, Jianwen Yu, Fengxian Huang, Wenfang Chen, Feng He, Wei Chen

Publication :

JAMA Network Open. 2024;7(9):e2432862. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32862
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823634>
PMID: 39264627 - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32862

Mots-clés : Thrombotic microangiopathy - Malignant hypertension - Sacubitril - Kidney outcomes

Introduction

L'HTA maligne (HTAm) est une situation mettant en jeu le pronostic vital du patient et peut rapidement évoluer vers une IRC sévère. Il a été suggéré que la présence de Microangiopathie Thrombotique (MAT) lors d'un épisode d'HTAm augmente le risque d'insuffisance rénale. Lors d'une HTAm le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est fortement activé et les guidelines des sociétés d'HTA préconisent d'introduire rapidement un bloqueur du SRAA. Le sacubitril, premier d'une nouvelle classe médicamenteuse, est un inhibiteur de la néprilysine et inhibe la dégradation de peptides natriurétiques endogènes. Il est utilisé associé au valsartan. Certains essais randomisés récents ont montré des bénéfices cardiovasculaires et rénaux supérieurs du sacubitril/valsartan comparativement aux inhibiteurs du SRAA seuls chez des patients avec insuffisance cardiaque et rénale.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact rénal du Sacubitril/valsartan vs bloqueurs du SRAA chez des patients pris en charge pour HTAm avec MAT.

Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique chinoise évaluant des patients pris en charge pour HTAm avec MAT histologiquement confirmée sur la biopsie rénale, traités par sacubitril/valsartan ou bloqueurs du SRAA seuls. Le traitement était instauré en hospitalisation et poursuivi à domicile. Un traitement antihypertenseur intraveineux était introduit initialement. L'HTAm était définie par une PAS > 180 mmHG ou PAD > 120 mmHg et une rétinopathie hypertensive stade III ou IV et/ou une dysfonction d'organe secondaire à l'HTA. Le diagnostic histologique de MAT rénale comprenait la présence de thrombi et/ou de la nécrose fibrinoïde.

Le **critère d'évaluation principal** était un critère composite rénal défini par la diminution de la créatinine de base de 50%, le retour à une créatininémie normale (< 1,3 mg/dl) ou le sevrage de dialyse depuis plus d'un mois chez les patients ayant été dialysés.

Le **second critère d'évaluation** était l'augmentation du DFG estimé de plus de 15% par rapport au DFG initial.

Le **3ème critère** était la survie rénale sans dialyse pour les patients dépendants de la dialyse initialement.

Pour minimiser les biais de sélection, les auteurs utilisent un appariement sur score de propension pour ajuster l'attribution non randomisée du traitement par sacubitril/valsartan et inhibiteurs du SRAA.

Résultats

Sur 217 patients avec MAT rénale associée à une HTAm, 66 (30.4%) reçoivent sacubitril/valsartan et 151 (69.6%) reçoivent un IEC ou ARA2. La moyenne d'âge est de 35.9 ans. La durée médiane de suivi est de 68.5 (IC 95%, 35.9-92.1) mois.

En analyse brute, recevoir le sacubitril/valsartan était significativement associé à une amélioration du **critère d'évaluation principal** comparativement au groupe IEC/ARA2 (HR, 1.82; IC 95% 1.04-3.33; p=0.04). La différence restait significative après ajustement en comparaison globale (31.7% vs 32.5%; HR 1.85; IC 95%, 1.05-3.23; p=0.04) et en comparaison sur l'appariement sur score de propension (HR, 2.22; IC 95%, 1.10-4.55; p=0.03).

En analyse brute, recevoir le sacubitril/valsartan était significativement associé à une amélioration du **second critère d'évaluation principal** (hausse du DFG estimé de plus de 15% par rapport au DFG initial) comparativement au groupe IEC/ARA2 (HR, 1.96; IC 95%, 1.03-3.70; p=0.04). La différence restait significative après ajustement en comparaison globale (32.6% vs 55.4%; HR 2.13; IC 95%, 1.09-4.17; p=0.03) et en comparaison sur l'appariement sur score de propension (HR, 2.86; IC 95%, 1.30-6.25; p=0.009).

En analyse brute, recevoir le sacubitril/valsartan était significativement associé à une amélioration du **troisième critère d'évaluation principal** (survie rénale sans dialyse)

comparativement au groupe IEC/ARA2 (HR, 2.86; IC 95%, 1.28-6.25; $p=0.01$). La différence restait significative après ajustement en comparaison globale (47.8% vs 28.1%; HR 2.63; IC 95%, 1.15-5.88; $p=0.02$) et en comparaison sur l'appariement sur score de propension (HR, 3.51; IC 95%, 1.18-10.00; $p=0.02$).

Points forts

- Première étude évaluant le sacubitril/valsartan dans les MAT associées à l'HTAm
- Le sacubitril/valsartan semble améliorer le pronostic rénal ce qui est intéressant pour une situation clinique pour laquelle peu de traitements ont été évalués
- Le sacubitril/valsartan est disponible et commercialisé
- Les MAT étaient confirmées histologiquement par biopsie rénale

Points faibles

- Etude observationnelle, non randomisée
- On aimerait dans une autre étude évaluer l'association sacubitril avec un iSGLT2 qui augmente la sensibilité rénale aux facteurs natriurétiques et diminue le stress oxydatif et l'inflammation déclenchée par l'hyperactivation du SRAA dans l'HTAm
- On aimerait également que soit évalué dans une autre étude les anti-endothélines dans ce contexte de surstimulation en endothéline-1 liée à l'activation du SRAA
- La durée de prise du sacubitril/valsartan à la sortie de l'hôpital n'est pas connue
- La posologie des traitements n'est pas connue
- Population de patients mono-ethnique (originaire de Chine)

Conclusion

Il s'agit d'une première étude intéressante évaluant l'intérêt du sacubitril/valsartan dans l'HTAm avec MAT sur le bénéfice rénal. Des études plus robustes et multi-ethniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Thomas Lamy pour la *commission de Néphrologie Clinique* de la SFNDT