

Atrasentan in patients with IgA Nephropathy

*Hiddo J.L. Heerspink, Meg Jardine, M.B., Donald E. Kohan, Richard A. Lafayette, Adeera Levin, Adrian Liew, Hong Zhang, Amit Lodha, Todd Gray, M.S.P.H.,⁹ Yi Wang, Ph.D.,⁸ Ronny Renfurm, and Jonathan Barratt, for the ALIGN Study Investigators**

N Engl J Med 2025;392:544-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2409415

Publication : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39460694/>. PMID: 39460694.

EudraCT Number : 2020-003084-26

Mots-clés : Néphropathie à IgA – Atrasentan – Essai contrôlé randomisé

Introduction

Les patients avec une néphropathie à IgA et une protéinurie sévère ont un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Les recommandations actuelles visent une réduction de la protéinurie avec des traitements non-immunosuppresseurs, incluant la modification des règles hygiéno-diététiques et l'utilisation des inhibiteurs du SRAA. Le pronostic reste défavorable dans un certain nombre de cas et motive la recherche de nouvelles molécules pouvant cibler de nouvelles voies impliquées dans physiopathologie de la maladie.

L'endothéline 1 est un peptide vasoactif qui en se fixant sur son récepteur de type A cause des lésions endothéliales et podocytaires dans le rein, une expansion mésangiale. L'Atrasentan, un inhibiteur sélectif de ce récepteur a des propriétés antiprolifératives, anti-fibrotiques et anti-inflammatoires dans des modèles expérimentaux.

L'étude AFFINITY en ouvert a montré que l'ajout de l'ATRASENTAN aux inhibiteurs du SRAA réduisait le rapport protéinurie/créatininurie de 48% à S12. La molécule est donc testée dans un essai de phase 3, ALIGN, dont les résultats d'une analyse intermédiaire pré-spécifiée dans le NEJM.

Méthodes

ALIGN est un essai de phase 3 randomisé contrôlé contre placebo, en double-aveugle, et multicentrique (133 centres dans 20 pays aux États-Unis, Canada, Europe, Asie, Amérique du Sud). Cette étude a inclus des patients atteints d'IgAN, prouvée histologiquement, avec une

protéinurie persistante $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ malgré une posologie à dose maximale tolérée de bloqueur du SRAA pendant 12 semaines, donc à haut risque de progression, mais avec une atteinte rénale non sévère (DFG estimé $\geq 30\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$).

Les patients avec une IgAN secondaire, une forme de type GNRP ou syndrome néphrotique, un diagnostic d'insuffisance cardiaque, un BNP $> 200\text{ pg/ml}$, sous traitement immunosuppresseur, avec une HTA non contrôlée, étaient exclus. Les patients traités par inhibiteurs de SGLT2 pouvaient être inclus dans un bras exploratoire.

Les patients étaient randomisés en 2 groupes (ratio 1 : 1) : 1 groupe recevait l'Atrasentan à la dose de 0,75 mg par jour, 1 groupe recevait le placebo, pour une période de 132 semaines. La randomisation était stratifiée sur la région d'inclusion (Asie versus hors Asie) et sur le niveau de protéinurie ($\leq$ ou $>$ à 2g/g).

Le critère de jugement principal était la réduction du rapport protéinurie/créatininurie (RPC) à 36 semaines, chez les premiers 270 patients sans inhibiteurs de SGLT2. Les patients sous inhibiteurs de SGLT2 étaient analysés à part.

La sécurité était analysée via les effets indésirables rapportés entraînant un arrêt du traitement.

Résultats

Entre mars 2021 et avril 2023, 404 patients ont été inclus et randomisés, dont 64 avec un inhibiteur de SGLT2. 270 patients ont été suivis jusqu'à la S36.

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires dans les deux groupes, avec un âge moyen de 44.9 ans, 41.1% de femmes. La néphropathie à IgA était connue en moyenne depuis 5,6 ans, avec un DFG moyen de $58.9\text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ et un ratio protéinurie/créatininurie à 1433 mg/g.

Dans le groupe Atrasentan, le RPC passait de 1450.2 mg/g à baseline à 882 mg/g à S36 (-38.1% ; 95% IC -43.9 à -31.7), contre 1484.3 mg/g à baseline à 1374.8 mg/g à S36 (-3.1% ; 95% IC -12.4 à 7.3) dans le groupe placebo. La baisse de la protéinurie débutait dès la 6ème semaine.

L'effet de l'Atrasentan était comparable dans les différents groupes pré-spécifiés (DFG initial, protéinurie initiale, âge, ethnie, région du centre d'inclusion, etc.). L'effet de l'Atrasentan était maintenu dans le groupe sous inhibiteurs de SGLT2, avec une baisse du PCR de -39.6% (95% IC, -54,1% à -20.4%).

Le pourcentage d'effets indésirables était similaire dans le groupe Atrasentan (82.2%) et dans le groupe placebo (84.7%). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les rhinopharyngites, les œdèmes périphériques, l'anémie, la fièvre, et les infections respiratoires hautes. Le pourcentage d'effets indésirables sévères était également similaire. Il n'y a pas eu d'arrêt du traitement lié aux effets indésirables.

Discussion

Dans cette analyse pré-spécifiée d'un essai de phase 3, l'Atrasentan a montré un effet sur la baisse du rapport protéinurie/créatininurie de 36.1% à S36 chez des patients atteints de néphropathie à IgA ($p < 0.001$), avec des données rassurantes sur la tolérance. Cet effet devra être confirmé sur le long terme avec les données à l'issue des 136 semaines.

L'essai confirme les résultats publiés pour un autre inhibiteur des récepteurs de l'endothéline associé à un inhibiteur du SRAA, le Sparsentan. Ce traitement avait montré une baisse significative de la protéinurie mais pas de baisse significative du déclin du DFG à 2 ans.

Points forts

- Essai randomisé et contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique dans 20 pays.
- Stratification d'inclusion sur l'origine géographique et le niveau de protéinurie.
- Diagnostic prouvé par biopsie et description du score MEST/MEST-C.
- Inclusion de patients à haut risque d'IRC terminale compte tenu de la protéinurie initiale élevée.
- Baisse de la protéinurie significative sous Atrasentan, quel que soit le sous-groupe étudié, notamment pour le DFG et la protéinurie initiaux.
- Inclusion de patients sous inhibiteurs de SGLT2, avec des résultats comparables aux patients non traités par inhibiteurs de SGLT2, laissant espérer un effet additionnel des deux molécules.
- Pas d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement au cours de 36 premières semaines, notamment pas d'insuffisance cardiaque rapportée.

Points faibles

- Résultats préliminaires, effet à long terme sur la baisse de la protéinurie à confirmer par les résultats à la fin du traitement à S136.
- Les résultats ne peuvent être élargis aux patients ayant une protéinurie plus faible, avec un RPC inférieur à 1 g/g.
- Effets indésirables à analyser à l'issue du suivi complet à S136, puis dans la phase ouverte d'extension. Les patients insuffisants cardiaques exclus de l'essai ne pourront pas bénéficier du traitement.
- Effet de l'Atrasentan analysé sur un marqueur indirect qu'est la protéinurie. L'effet sur la préservation du DFG à long terme devra être confirmé.
- Population variée mais avec tout de même une sous-représentation des patients Noirs.
- Pas de données sur la place du traitement parmi les autres thérapeutiques ayant prouvé leur efficacité sur la néphropathie à IgA (iSGLT2, Budesonide).

Conclusion

Cet essai thérapeutique confirme le rôle physiopathologique de l'Endothéline dans la progression de la néphropathie à IgA. L'Atrasentan permet une réduction efficace du ratio protéinurie/créatininurie, et laisse espérer un effet à long terme sur le déclin du DFG. La tolérance du traitement semble bonne. Sa place et l'association à d'autres traitements n'est pas encore définie.

Claire CARTERY pour la *commission de Néphrologie Clinique* de la SFNDT