

Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis.

Rheault et al.

Publication : N Engl J Med. 2023 Nov 3.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37921461/>

PMID: 37921461

DOI: 10.1056/NEJMoa2308550

Mots-clés : hyalinose segmentaire et focale, protéinurie, antagoniste du récepteur de l'endothéline-angiotensine.

Introduction

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est une lésion histologique qui peut avoir plusieurs causes. Les HSF dites « primitives » sont très probablement associées à la présence d'un facteur circulant non identifié à ce jour et donne classiquement un tableau clinique brutal de rétention hydro-sodée avec un syndrome néphrotique biologique avec une hypoalbuminémie. Le traitement de la forme primitive d'origine « immunologique » repose initialement sur une immunosuppression à base de corticoïdes. Chez l'adulte, les rechutes sont fréquentes et nécessitent souvent l'adjonction d'un traitement de deuxième ligne comprenant les inhibiteurs des calcineurines, du mycophénolate mofetil ou encore du rituximab. Chez certains patients, la rémission clinique n'est pas complète sous traitement et il peut persister une protéinurie associée ou non à une insuffisance rénale chronique.

Il existe également de nombreuses causes d'HSF secondaires (hyperfiltration sur réduction néphronique, médicamenteuse etc..). Les variants pathogènes dans les gènes codant pour des protéines de la barrière de filtration glomérulaire représentent une cause non négligeable de HSF secondaire. La présentation clinique chez l'adulte est habituellement une protéinurie abondante, sans œdème ni hypoalbuminémie, qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique.

Le traitement anti-protéinurique est donc la pierre angulaire du traitement des hyalinoses segmentaires et focales qu'elle qu'en soit leur cause. Dans les modèles animaux de HSF, l'angiotensine II et l'endothéline I ont été reconnus comme des médiateurs de l'atteinte glomérulaire responsables d'une protéinurie. L'étude de phase 2, DUET study, publiée dans le JASN en 2018 a montré l'efficacité du sparsentan, un bloqueur combiné des récepteurs à l'endothéline de type A et récepteur de type 1 de l'angiotensine II, dans la réduction de la protéinurie à 8 semaines chez les patients avec une HSF comparé à l'irbésartan seul. L'étude DUPLEX décrite ci-dessous a pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité du sparsentan à long terme (108 semaines) chez les patients avec une HSF.

Méthode

Cette étude randomisée contrôlée en double aveugle multi centrique mondiale a comparé l'utilisation de sparsentan (800 mg/j) à l'irbésartan (300 mg/j). Les critères d'inclusion étaient une HSF prouvée à la biopsie chez des patients âgés de 8 à 75 ans avec une HSF primitive ou bien les patients porteurs d'un variant pathogène documenté dans un gène codant pour une protéine podocytaire. Les critères d'inclusion comprenaient aussi un ratio de protéinurie/créatinurie ≥ 1.5 g/g et une filtration glomérulaire estimée ≥ 30 ml/min/1.73 m². Les autres causes d'HSF secondaires étaient exclues.

La randomisation était stratifiée en fonction du degré de protéinurie ($>$ ou $<$ 3.5 g/g pour les patients de $>$ 18 ans ; $>$ ou $<$ 2 g/g les patients de moins de 18 ans) et du taux de filtration glomérulaire estimé ($>$ 60 ml/min/1.73 m² versus 30-60 ml/min/1.73 m²) au screening. L'utilisation d'autres bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone étaient interrompues 2 semaines avant la randomisation. Le critère principal d'évaluation était le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à 108 semaines.

Résultats

Entre avril 2018 et janvier 2021, 371 patients ont été randomisés ; 184 ont reçu le sparsentan et 187 l'irbésartan. Il s'agissait de patients avec un âge moyen de 41.5 ans, hommes dans 52-54 % selon les groupes, majoritairement caucasiens ($>$ 70%) avec un DFG estimé moyen de 63 ml/min/1.73 m² et une protéinurie médiane de 3 g/g. Les patients avec une HSF d'origine génétique représentaient 36 patients sur 173 dans le groupe sparsentan (20.8 %) et 38 sur 179 (21.2 %) dans le groupe irbésartan. Dix-sept patients n'ont pas été génotypés. Seulement 4% des patients avaient des œdèmes et l'albuminémie moyenne était de 34.9 g/L. Près d'un quart des patients (25.8%) étaient sous immunosuppresseurs lors de la randomisation. Étonnement, la totalité des patients n'était pas sous bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (79.5 % seulement).

À 36 semaines de traitement, 42 % des patients dans le groupe sparsentan présentaient une rémission partielle de leur protéinurie (définie comme un ratio protéine sur créatinine urinaire $<$ 1.5 g/g ou une réduction de $>$ 40 % de la protéinurie par rapport à l'inclusion) contre 26 % dans le groupe irbésartan (95 % CI, 1.10-2.18 ; $p = 0.0009$). À 108 semaines, 37.5 % des patients étaient en rémission partielle dans le groupe sparsentan versus 22.6 % dans le groupe irbésartan. Celle-ci survenait de façon plus précoce dans le groupe sparsentan (14.1 semaines en médian vs 109 semaines). Le groupe sparsentan avait également plus de rémission complète que le groupe irbésartan (18.5 % versus 7.5 % respectivement, RR 2.47 95 % CI 1.37-4.45)

À la semaine 6, une plus grande baisse du DFG estimé était constatée dans le groupe sparsentan vs irbésartan (-4.1 ml/min/1.73 m² vs -0.8 ml/min/1.73 m²) mais cette différence n'était plus retrouvée à la semaine 108 (-5.7 ml/min/1.73 m² dans le groupe sparsentan contre -5.4 ml/min/1.73 m² dans le groupe irbésartan $p = 0.42$).

Au niveau sécurité, les effets secondaires dits « sérieux » étaient plus fréquents dans le groupe irbésartan (43.9 % versus 37 % dans le groupe sparsentan). Le groupe sparsentan avait plus d'hyperkaliémie, de majoration des CK, de crampes musculaires et d'hypotension. L'arrêt de traitement pour effet secondaire a été plus élevée dans le groupe sparsentan (26 % versus 22 %). Il y a eu 4 décès dans le groupe sparsentan dont un était lié à un carcinome neuroendocrine contre 3 décès dans le groupe irbésartan.

Points forts

- Cohorte large pour des maladies rares
- Étude multicentrique, contrôlée en double aveugle et mondiale
- Follow-up de 2 ans

Points faibles

- Cohorte hétérogène mélangeant des HSF immunologiques et des HSF génétiques qui ont des mécanismes physiopathologiques différents avec des épisodes de rechutes pour les formes immunologiques
- Exclusion des autres formes d'HSF secondaires
- Le temps de suivi est sans doute trop court et explique peut-être que l'étude soit négative pour l'endpoint primaire
- Beaucoup de patients caucasiens, peu généralisable aux autres groupes (peu de APOL1 ; 14/352)
- Peu de patients pédiatriques (35/352)

Conclusions

L'utilisation de sparsentan comparée à l'irbésartan chez les patients avec une hyalinose segmentaire et focale de cause immunologique ou génétique a montré une réduction plus importante de la protéinurie à 108 semaines. Cette réduction de protéinurie n'était pas associée à une différence dans la vitesse de déclin de la filtration glomérulaire dans le groupe sparsentan à 108 semaines qui était le critère d'endpoint primaire. Il n'est pas exclu que la durée de l'étude était trop courte pour observer un tel effet. L'hétérogénéité de la population étudiée est une faiblesse de l'étude. En effet, le choix d'inclure des HSF immunologiques et génétiques a pu fausser les résultats puisque les HSF primitives sont à risque de rechutes et de traitements complémentaires immunosuppresseurs qui peuvent avoir eux-mêmes un effet sur la filtration glomérulaire et le taux de protéinurie. Le profil de sécurité du sparsentan est quant à lui satisfaisant sur 2 ans de traitement.

D'autres études de plus longue durée avec des populations plus homogènes sont nécessaires dans le futur pour statuer de la place du sparsentan dans le traitement des hyalinoses segmentaires et focales.

Valentine Gillion pour la *commission de Néphrologie Clinique*