

## REVIEW ARTICLE



# Therapeutic advances in the management of chronic kidney disease: A look at the last 10 years

Ibtissame ARBAOUI

Faculté de Médecine d'Alger Algérie

### ABSTRACT

Over the last ten years, nephrology has experienced several therapeutic advances which have changed the management of patients with chronic kidney disease, their quality of life and their prognoses. Among these treatments we cite Hypoxia-Inducible Factor stabilizer which is an oral treatment for anemia, tolvaptan, treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease, budesonide and sparsentan for the treatment of IgA nephropathy, denervation renal disease proposed for resistant arterial hypertension and a molecule which has revolutionized the management of diabetic kidney disease with and without proteinuria and kidney disease without diabetes: inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2. We will discuss these different therapies which have given hope to doctors and patients, while waiting for what the future holds.

### ARTICLE HISTORY

Received 19 Mar 2024

Accepted 09 Apr 2024

### KEYWORDS

Anemia, Autosomal dominant polycystic kidney disease, IgA Nephropathy, diabetic renal disease, Resistant Hypertension

### CORRESPONDING AUTHOR

Ibtissame ARBAOUI

arbaoui\_ibtissam@yahoo.fr

## 1. INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème de santé publique qui expose à un taux de morbi-mortalité très élevé avec un coût de prise en charge qui pèse sur l'économie de santé nationale et mondiale.

En Algérie, le nombre des patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) a atteint 33 346 patients en 2022 avec une incidence de 6286 cas. Les patients traités par hémodialyse (HD) étaient au nombre de 31 879 patients avec un cout de 6582,185 DA/séance/patient; ceux en dialyse péritonéale (DP) étaient de 1400 patients avec un cout entre 3826,34 DA jour/ patient pour la dialyse péritonéale continue

ambulatoire (DPCA) et 9319,23DA/ jour/patient pour la dialyse péritonéale automatisée (DPA) (1).

Ces dépenses pourront être minimisées avec les progrès thérapeutiques des dernières années grâce à la découverte de plusieurs médicaments innovants, qui vont changer les conduites pratiques de prise en charge des patients avec MRC et vont améliorer leurs pronostics vitaux et leurs qualités de vie. D'autre part, la compréhension de la physiopathologie de certaines maladies rénales a permis de proposer un traitement ciblé de ces maladies ou un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique. Nous allons faire une revue des progrès les plus importants en Néphrologie au cours de cette dernière décennie.

## 2. TRAITEMENT DE L'ANEMIE

L'anémie est l'une des complications les plus fréquentes de la MRC qui apparaît dès le stade 3b, associée à une morbidité et mortalité importante (2). Elle est d'origine multifactorielle : défaut de production d'érythropoïétine (EPO) par les reins, carence martiale et l'inflammation chronique. De ce fait, la supplémentation en fer et l'administration d'EPO recombinante représentent les bases de sa prise en charge (3).

Récemment, une nouvelle classe de molécules a été développée, administrée par voie orale et dont l'effet repose sur l'inactivation des prolyl-4-hydroxylases (PHI), qui dégrade l'Hypoxia-Inducible Factor (HIF) qui est un facteur de transcription important dans l'expression des gènes liés à l'érythropoïèse et au métabolisme du fer (4). Le HIF a été découvert par Semenza, Wang et Radcliff ce qui leur a valu de remporter le prix Nobel en 2019 (5).

Les différentes études montrent une augmentation dose-dépendante de l'hémoglobine (Hb) chez les patients nouvellement traités par les stabilisateurs du HIF (PHI) ou un maintien de l'Hb dans les études de conversion de patients précédemment sous ESA avec une baisse du taux de cholestérol total. De plus, les effets hématopoïétiques des PHI semblent indépendants de l'état inflammatoire (6-10).

Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans l'érythropoïèse, ce nouveau traitement va permettre une prescription personnalisée de l'anémie chez les patients avec MRC. Il est déjà autorisé en Chine, au Chili, en Corée du Sud et dans l'Union européenne.

## 3. TRAITEMENT DE LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

Plusieurs maladies héréditaires peuvent être à l'origine d'une IRC, parmi elles la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD). La prévalence de cette maladie varie entre 1/1000 et 1/4000 naissances. La mutation du gène *PKD1* et *PKD2*, est la cause dans 85 % et 15 % des cas respectivement (11).

Le tolvaptan JINARC\* est un traitement de PKRAD qui cible la croissance des kystes et qui ralentit la progression de la maladie (12). Il agit comme antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine dans le canal collecteur, il diminue la concentration d'AMP cyclique intracellulaire qui est un médiateur central des phénomènes impliqués dans la formation et la progression des kystes.

L'étude randomisée TEMPO a bien montré que le tolvaptan réduisait de moitié la progression de la croissance du volume rénal par rapport au placebo, sur une période d'observation de 3 ans et il a permis de freiner la progression de l'insuffisance rénale, avec une diminution de 30 % du déclin de la fonction rénale (12).

Les patients qui peuvent bénéficier de ce traitement sont ceux entre 18-50 ans, dont le débit de filtration glomérulaire est  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> avec un risque de progression rapide, à condition que le volume rénal total soit  $> 750$  ml (13).

Malgré qu'il retarde l'IRCT de 7,3 ans, son utilisation reste limitée actuellement vu les effets secondaires liés au mécanisme d'action (polyuro-polydipsie) qui poussent quelques patients à l'arrêter, ou non liés au mécanisme d'action (cytolyse hépatique) (14-15).

## 4. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE RESISTANTE

On parle d'une hypertension artérielle (HTA) résistante si le patient est sous trois traitements antihypertenseurs dont un diurétique, la prévalence de l'HTA résistante est estimée à 10 à 15 % chez les patients hypertendus d'après une méta-analyse récemment publiée. Le risque cardio-vasculaire est élevé chez cette catégorie de patients (16-17).

En l'absence de disponibilité de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses depuis 2007 et pour répondre à cette problématique, la dénervation rénale (DNR) par voie endovasculaire a été développée (18).

Les recommandations ESH (Société Européenne et Internationale d'Hypertension Artérielle, Société européenne de Néphrologie) 2023 sur l'hypertension artérielle propose une DNR si l'HTA résistante est avérée avec un DFG  $> 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (19).

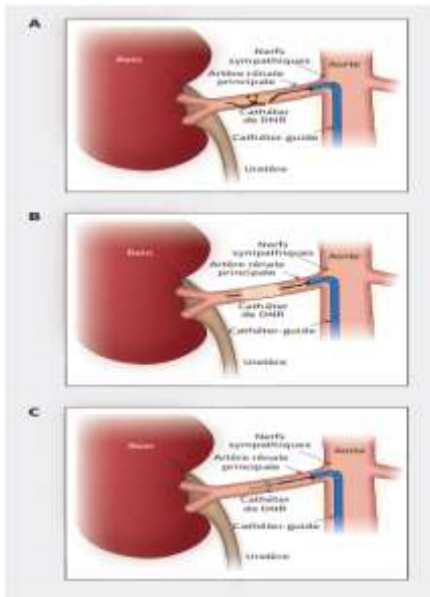
Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste puisque la baisse de la pression artérielle atteint son effet maximum après 3 mois. Il faut surveiller la pression artérielle, le bilan rénal après 12 et 36 mois du geste (20) (figure 1).

## 5. TRAITEMENT DE LA NEPHROPATHIE A IGA

La néphropathie à IgA est la glomérulonéphrite chronique primitive la plus fréquente dans le monde et qui constitue une cause importante d'insuffisance rénale. Les facteurs de mauvais pronostic incluent l'abondance de la protéinurie, une hypertension artérielle mal contrôlée et des lésions histologiques de chronicité. La prise en charge de la néphropathie à IgA a pour but de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale, jusqu'à présent, les thérapies disponibles efficaces étaient les mesures néphroprotectrices générales (21).

Ces dernières années, un intérêt croissant est apparu pour l'identification d'approches thérapeutiques efficaces pour gérer cette maladie. Il a été démontré que les stéroïdes systémiques à dose modérée (0,4 mg/kg/j) réduisaient le risque de déclin de la fonction rénale dans l'essai TESTING, bien que des inquiétudes subsistent quant aux effets secondaires (22).

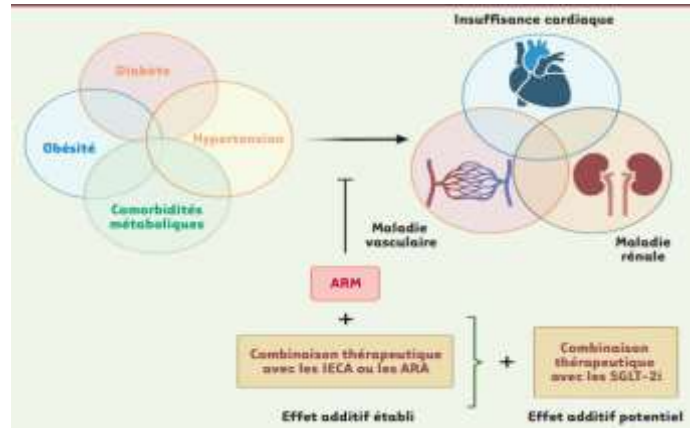
Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la néphropathie à IgA a permis le développement de thérapies plus ciblées : Le budésônide.



**Figure 1** (20). Ablation circonférentielle des nerfs sympathiques rénaux par (A) ablation par radiofréquences délivrée par plusieurs électrodes, (B) dénervation par ultrasons, ou (C) dénervation rénale par injection d'alcool périvasculaire. Le traitement par radiofréquences est administré des 2 côtés à plusieurs endroits des artères rénales principales et parenchymateuses dont le diamètre est compris entre 3 et 8 mm. La dénervation rénale par ultrasons ou par injection d'alcool périvasculaire est seulement administrée aux artères rénales principales.

Le système lymphoïde de la muqueuse intestinale joue un rôle important dans la production des IgA1 hypogalactosylées. Le Nefecon, budésônide à libération iléale, cible la zone iléale riche en plaques de Peyer, avec un passage systémique de seulement 10 % a donné des résultats très favorables sur la préservation de la fonction rénale et la diminution de la protéinurie dans l'étude NeflgArd.

Le Nefecon (Tarpeyo\*) est le premier médicament approuvé par la Food and Drug Administration et l'agence Européenne du Médicament pour le traitement de la néphropathie à IgA à risque de progression rapide (23). Aujourd'hui, l'essai PROTECT a produit des résultats prometteurs pour le Sparsentan (antagoniste double de l'angiotensine 2 et de l'endothéline via son récepteur ETa) (24-26). Les résultats de cet essai ont montré qu'un traitement à court terme avec Sparsentan produisait une plus grande réduction de la protéinurie que l'Irbésartan seul après 36 semaines de traitement. Le Sparsentan a été approuvé pour la réduction de la protéinurie chez les adultes atteints d'IgAN à haut risque de progression de la maladie (27).



**Figure 2** (30): Association des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et des autres thérapeutiques ayant un bénéfice établi sur la protection rénale et cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2. Un effet additif sur l'action des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (ARM) est avéré avec les IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou les ARA (bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine), et un effet additif est potentiel avec les inhibiteurs de SGLT-2 (cotransporteur sodium-glucose de type 2) (SGLT-2i) ou les antagonistes du récepteur de GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

## 6. TRAITEMENT DE LA MALADIE RENALE DIABÉTIQUE

Aujourd'hui, le traitement du diabète n'est plus seulement le traitement de la glycémie, la stratégie thérapeutique individualisée a été entièrement revue, avec le développement de nouvelles classes thérapeutiques améliorant non seulement l'équilibre glycémique mais aussi la fonction rénale et la prévention cardiovasculaire (29).

La maladie rénale diabétique (MRD) représente une complication majeure chez le patient diabétique avec un risque cardiovasculaire élevé. Au cours des dernières décennies, plusieurs études ont montré le bénéfice cardio-rénal des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde (ARM) chez les patients avec MRD ou non (30) (figure 2)

Les directives des sociétés internationales de diabétologie et de néphrologie (ADA et KDIGO) sur la prise en charge de la néphropathie diabétique ont été publiées en 2022. Elles confirment l'intérêt du traitement associant les bloqueurs du SRAA et les iSGLT2 ajouté à la metformine (selon le niveau de fonction rénale) chez tous les patients avec néphropathie diabétique. Si ce traitement ne permet pas de diminuer l'albuminurie à moins de 30 mg/24 heures, la finérénone, nouveau ARM, est suggérée en deuxième ligne chez les patients avec une kaliémie normale et une fonction rénale supérieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (29-31). Dans l'avenir, les résultats des essais avec les antagonistes du récepteur du GLP-1 pourront nous donner plus de précisions sur le bénéfice rénal (30).

## 7. CONCLUSION

La MRC est une maladie qui peut entraîner une altération de la qualité de vie des patients et qui augmente le risque cardiovasculaire. Elle représente un fardeau économique surtout au stade d'épuration : hémodialyse, dialyse péritonéale. Tout progrès qui pourrait améliorer la survie de ces patients et/ou freinerait la progression de cette maladie est le bienvenu. Au cours de cette dernière décennie, une meilleure compréhension de certaines maladies rénales a permis l'utilisation d'un traitement plus ciblé et la proposition de nouvelles options thérapeutiques. Le futur de la néphrologie nous cache plusieurs belles surprises qui pourront donner espoir aux patients avec MRC.

**Conflits d'intérêt :** Aucun en rapport avec cet article

## REFERENCES

1. Menadi A, Mallek C, Chader H, Bensemmane R, Arbaoui I, Oulmane N, Talhadjt F. Medico-economic evaluation of end-stage renal chronic disease treatment in Algeria. Congrès de la Fédération Algérienne de Pharmacie 2023
2. Arbaoui I et al. Évaluation du taux d'hémoglobine dans une population Algérienne d'hémodialysés chroniques. Sommes-nous conformes aux recommandations ? Étude multicentrique sur une période de 18 mois. *Batna J Med Sci* 2018;5(1):32-41
3. Julien Anjort et al. Innovations thérapeutiques dans la prise en charge de l'anémie de la maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 18, Issue 6, Supplement 1, December 2022, Pages 6S25-6S32
4. Dre PAULINE VULTAGGIO et al. Nouveautés dans la pathophysiologie et le traitement de l'anémie rénale. *Rev Med Suisse* 2022 ; 18 : 358-63
5. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in Kidney Disease: Harnessing Hypoxia Responses for Therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:394-410
6. Singh et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2325-35.
7. Singh AK et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2313-24.
8. Chen N et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019;381:1011-22.
9. Chen N et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med* 2019;381:1001-10
10. Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:253-66.
11. Natacha Noël, Philippe Rieu. Pathophysiologie, épidémiologie, présentation clinique, diagnostic et options thérapeutiques dans la polykystose rénale autosomique dominante. *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 11, Issue 4, July 2015, Pages 213-225
12. Y. Le Meur et al. Efficacité et tolérance du tolvaptan en vie réelle : résultats au sein de la cohorte Genkyst. *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 17, Issue 5, September 2021, Page 302
13. Nathalie Demoulin et al. INNOVATIONS EN Néphrologie QUE RETENIR DE 2016 ? *louvain med* 2017; 136 (2): 103-109
14. Luca Calvaruso et al. Real-life use of tolvaptan in ADPKD: a retrospective analysis of a large Canadian cohort. *nature portfolio Scientific Reports* | (2023) 13:22257
15. Jinghui Lu et al. Efficacy and safety of tolvaptan versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology* (2023) 55:631-640
16. Karl Fengler. Renal Denervation for Resistant Hypertension: A Concise Update on Treatment Options and the Latest Clinical Evidence. *Cardiol Ther* (2022) 11:385-392
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. 2.
18. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355-61.
19. J.-J. Mourad. Nouveaux traitements de l'hypertension artérielle. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire* Volume 48, Supplement, March 2023, Page S17
20. Erez Marcusohn MD et al. La dénervation rénale dans le traitement de l'hypertension non contrôlée. *CMAJ* 2023 November 6;195:E1475-80
21. Guillaume Fernandes et al. INNOVATIONS 2022 EN NÉPHROLOGIE. *Louvain Med* 2023 ; 142 (02) : 118-124
22. Lv J et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327 (19): 1888-1898. doi: 10.1001/jama.2022.5368
23. Barratt J et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefigArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*. 2023; 103(2):391-402. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017.
24. J Barratt et al.: Sparsentan in IgAN Baseline Characteristics. *Kidney International Reports* (2023) 8, 1043-1056
25. Heerspink et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial *Kidney International* (2023) 104, 16-18
26. Vimal K et al. Sparsentan and the Expanding Landscape of IgA Nephropathy Treatment. *CJASN* 19: 122-125, 2024
27. SOPHIE DE SEIGNEUX et al. Néphrologie : ce qui a changé en 2023. *Rev Med Suisse* 2024 ; 20 : 67-71
28. Khalil El Karoui et al. Treatment of IgA Nephropathy: A Rapidly Evolving Field *JASN* 35: 103-116, 2024
29. de Boer IH et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5):974-89. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.01
30. Sophie Girerd et al. Antagonistes du récepteur minéralocorticoïde Une nouvelle option thérapeutique dans la maladie rénale diabétique. *médecine/sciences* 2023 ; 39 : 335-43
31. SOPHIE DE SEIGNEUX et al. Néphrologie : ce qui a changé en 2022. *Rev Med Suisse* 2024 ; 20 : 67-71