











Focus sur les Essais Cliniques Globaux

Déc.-Jan 2024

L'équipe d'ISN-ACT (avancement des essais cliniques) présente cette édition mensuelle de résumés d'études randomisées en néphrologie. Les études sont sélectionnées non seulement pour leur impact mais aussi afin d'illustrer la diversité en termes de recherche de la communauté de néphrologie globale. Chaque étude est relue dans son contexte et a un risque de biais en termes d'évaluation. Notre but est d'améliorer la qualité des études cliniques et de susciter un engagement plus poussé dans ce domaine.

Légende pour le risque de biais d'évaluation

-  Génération séquentielle fortuite
-  Cache d'allocation
-  Blinding des participants et du personnel
-  Blinding de l'évaluation de l'objectif
-  Data complètes concernant l'objectif
-  Rapport complet des résultats
-  Absence d'autres sources de biais

-  Risque élevé
-  Risque incertain
-  Risque faible

Voulez-vous lancer votre propre essai clinique ?
ISN-ACT Clinical Trials Toolkit
www.theisn.org/isn-act-toolkit

Souhaitez-vous rédiger vos propres commentaires ? Rejoignez les équipes GTF.
Contactez-nous à
research@theisn.org

Êtes-vous d'accord avec notre essai clinique du mois ? Dites-nous ce que vous pensez !

@ISNeducation 

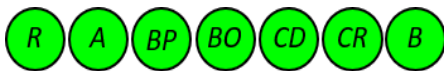
ESSAI CLINIQUE DU MOIS

ISN Academy : [Maladie Rénale Chronique](#)

Une partie de la boîte à outils pour la MRC ? Le nouvel inhibiteur de l'aldostérone synthase, BI 690517, réduit l'albuminurie seul et avec l'empagliflozine, parallèlement à l'inhibition du RAS

Efficacité et innocuité de l'inhibition de l'aldostérone synthase avec et sans empagliflozine pour l'insuffisance rénale chronique : un essai randomisé et contrôlé de phase 2

[Tuttle, K.R et al., Lancet \(2024\).; 403:379-390.](#)



Relu par Neeru Agarwal et traduit par Sabine Karam

Résumé : BI 690517 est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'aldostérone synthase qui réduit directement la production d'aldostérone, ralentissant potentiellement la progression de la maladie rénale chronique (MRC) en diminuant l'inflammation et la fibrose rénales. Cette étude de phase 2, contrôlée par placebo, en double aveugle, a évalué l'efficacité et l'innocuité de diverses doses orales de BI 690517 seul ou en association avec l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2i), chez des participants atteints de MRC (DFGe 30 -90 ml/min/1,73 m²), quel que soit le statut diabétique et avec un rapport albumine/créatinine urinaire (uACR) compris entre 200 et 5 000 mg/g et un potassium sérique ≤ 4,8 mmol/L, qui recevaient au préalable un inhibiteur stable du système rénine-angiotensine (RAASi)) comme thérapie. Les participants ont été initialement randomisés (n = 714, 1:1) pour recevoir 10 mg d'empagliflozine ou un placebo pendant 8 semaines, suivis d'une seconde randomisation (n = 586, 1:1:1:1) pendant 14 semaines avec le traitement BI 690517 à doses de 3 mg, 10 mg ou 20 mg par jour, ou un placebo. La variation en pourcentage de l'uACR provenant des premières mictions matinales entre le début (deuxième randomisation) et la fin du traitement à la semaine 14 a été de -3 % (IC à 95 % -19 à 17) avec le placebo, de -22 % (-36 à -7) avec BI 690517. 3 mg, -39 % (-50 à -26) avec BI 690517 10 mg, et -37 % (-49 à -22) avec BI 690517 20 mg en monothérapie. Des réductions similaires de l'uACR ont été observées lorsque BI 690517 a été ajouté à l'empagliflozine (-11 %, -19 %, -46 % et -40 % pour le placebo, 3 mg, 10 mg et 20 mg de BI 690517, respectivement). Il convient de noter que parmi les participants recevant la dose de 10 mg de BI 690517, 51 % ont obtenu une réduction de l'uACR de ≥ 30 % en monothérapie (OR contre placebo 6,09 ; IC à 95 % 2,64-14,08) et 70 % ont obtenu cette

réduction avec l'empagliflozine ajoutée au BI 690517. (OR contre placebo 8,42 ; 3,73–19,02). En termes de sécurité, le BI 690517 a présenté un profil de sécurité acceptable. Bien qu'il y ait eu une augmentation de l'hyperkaliémie dépendante de la dose par rapport au placebo, la plupart des cas n'ont pas nécessité d'intervention médicale ni d'arrêt du médicament, et cette augmentation a peut-être été réduite en présence d'empagliflozine.

Commentaire : Le paysage thérapeutique actuel pour ralentir la progression de la MRC comprend l'utilisation du RAASi et du SGLT-2i. De plus, il a été démontré que les nouveaux antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes non stéroïdiens (nsMRA) offrent une protection cardiaque et rénale supplémentaire aux personnes atteintes d'insuffisance rénale diabétique. Le BI 690517 a un mécanisme d'action différent de celui du RAASi et des nsMRA, car il réduit directement la production d'aldostérone. Dans ce contexte, cet essai montre de manière unique le bénéfice additionnel de la thérapie combinée dans le traitement de la MRC en prévoyant initialement une période de rodage et en randomisant les individus pour recevoir le SGLT-2i en plus du RAASi. L'essai se poursuit ensuite en démontrant des réductions cliniquement significatives, corrigées par placebo, de la microalbuminurie allant jusqu'à 37 à 40 % sous le traitement par BI 690517 avec un plateau dose-réponse à 10 mg, quelle que soit l'utilisation d'empagliflozine. Cet essai est cependant limité par son bref suivi de seulement 14 semaines, ce qui peut restreindre la compréhension de l'innocuité de ce nouveau médicament, et par ailleurs, la population étudiée est majoritairement blanche et masculine et a exclu les patients éligibles aux antagonistes des récepteurs à l'aldostérone (MRA), ce qui limite sa généralisation. Néanmoins, ce médicament mérite une étude plus approfondie dans le cadre d'un vaste essai de phase 3 visant à évaluer les bénéfices rénaux et cardiaques à long terme, et des études d'efficacité comparative comparant les nsMRA aux inhibiteurs de l'aldostérone synthase dans la MRC pourraient fournir de meilleures indications sur le moment où initier de tels traitements.

Edité par Neeru Agarwal, Megan Borkum, Michele Provenzano, et Anastasiia Zykova