

La Finérénone : Vers une Meilleure Protection Cardiovasculaire et Rénale dans la Maladie Rénale Chronique Associée au Diabète de Type 2

Johann Morelle, Nathalie Demoulin, Michel Jadoul

Finerenone: Towards better cardiovascular and renal protection in chronic kidney disease associated with type 2 diabetes

The kidney is undoubtedly a major target for microvascular damage in diabetes, and approximately half of patients with type 2 diabetes develop chronic kidney disease. The presence of chronic kidney disease increases the risk of death, cardiovascular events, and progression to kidney failure, which may require dialysis or transplantation. For diabetic patients, these complications obviously have a major impact, both on their outcomes and quality of life.

Reimbursed in Belgium since February 1, 2023, finerenone (Kerendia®, Bayer) is a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist that has recently been shown to be effective in preventing cardiovascular events and the progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients. This review summarizes the current state of knowledge and provides clinicians with the necessary tools to prescribe finerenone to patients at high cardiovascular and renal risk, who require holistic and multidisciplinary management.

KEY WORDS

Chronic kidney disease, type 2 diabetes, cardiovascular disease, kidney failure, heart failure, pharmacology, finerenone, kidney

Le rein constitue sans conteste une cible majeure de l'atteinte microvasculaire du diabète, et environ la moitié des patients avec un diabète de type 2 développent une maladie rénale. La présence d'une maladie rénale chronique augmente le risque de décès, de complications cardiovasculaires, et de progression vers l'insuffisance rénale, pouvant nécessiter le recours à la dialyse ou à la transplantation. Pour le patient diabétique, ces complications ont bien entendu un impact majeur sur son devenir et sur sa qualité de vie.

Remboursée en Belgique depuis le 1er février 2023, la finérénone (Kerendia®, Bayer) est un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde qui a récemment démontré son efficacité dans la prévention des complications cardiovasculaires et de la progression de la maladie rénale chronique chez les patients avec diabète de type 2.

Cette revue résume l'état actuel des connaissances et fournit aux cliniciens les outils nécessaires pour prescrire la finérénone à des patients à haut risque cardiovasculaire et rénal, qui nécessitent une prise en charge holistique et multidisciplinaire.

ABRÉVIATIONS

MRC, maladie rénale chronique ; DFG, débit de filtration glomérulaire ; SRA, système rénine-angiotensine ; SGLT2, cotransporteur sodium-glucose de type 2 ; HR, hazard ratio ; IC 95%, indice de confiance à 95% ; ADA, American Diabetes Association ; KDIGO, Kidney Disease : Improving Global Outcomes

MOTS-CLÉS ►

Maladie rénale chronique, diabète de type 2, maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, pharmacologie, finérénone, rein

MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Les maladies rénales chroniques (MRC) constituent un véritable problème de santé publique. Ces maladies sont définies par des anomalies de la structure et/ou de la fonction rénale (e.a. un débit de filtration glomérulaire [DFG] <60 ml/min par 1.73 m² et/ou une albuminurie [exprimée en mg/g de créatinine urinaire] >30 mg/g) persistant au moins 3 mois (1). Les MRC affectent 850 millions de personnes dans le monde, et environ une personne sur dix en Europe de l'Ouest. Bien que peu voire pas symptomatiques jusqu'à un stade avancé, les MRC sont associées à de nombreuses complications. Ces maladies constituent un facteur de risque indépendant de mortalité et d'événements cardiovasculaires, d'autant plus important que le DFG est bas et/ou que l'albuminurie est abondante ; sont associées à un vieillissement accéléré ; et comportent un risque de progression vers l'insuffisance rénale, pouvant nécessiter le recours à la dialyse ou à la transplantation. Outre leur importance pour le diagnostic de la MRC, l'estimation du DFG (à partir de la créatinine

sérique et/ou de la cystatine C) et la quantification de l'albuminurie ou de la protéinurie sur un échantillon (toutes deux devant être rapportées à la concentration en créatinine du prélèvement, afin de corriger pour la dilution/concentration des urines) sont importantes pour stadifier la sévérité de la MRC (stades G1 à G5, et A1 à A3) et déterminer le risque de complications (Figure 1).

Le diabète de type 2 constitue la cause principale de MRC, à côté notamment de maladies dysimmunitaires, génétiques et toxiques. Le rein constitue sans conteste une cible majeure de l'atteinte microvasculaire du diabète et environ la moitié des patients avec diabète de type 2 développent une MRC (2). Chez le patient avec diabète de type 2, la présence d'une MRC augmente le risque de décès, de complications cardiovasculaires et d'insuffisance rénale (2). Sur base des données de registre, entre 20 et 50% des patients débutant une technique de suppléance rénale (dialyse ou transplantation) en Europe et aux Etats-Unis ont une MRC associée au diabète, principalement le diabète de type 2.

FIGURE 1. Définition, stadification et pronostic de la maladie rénale chronique selon le débit de filtration glomérulaire et l'albuminurie

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

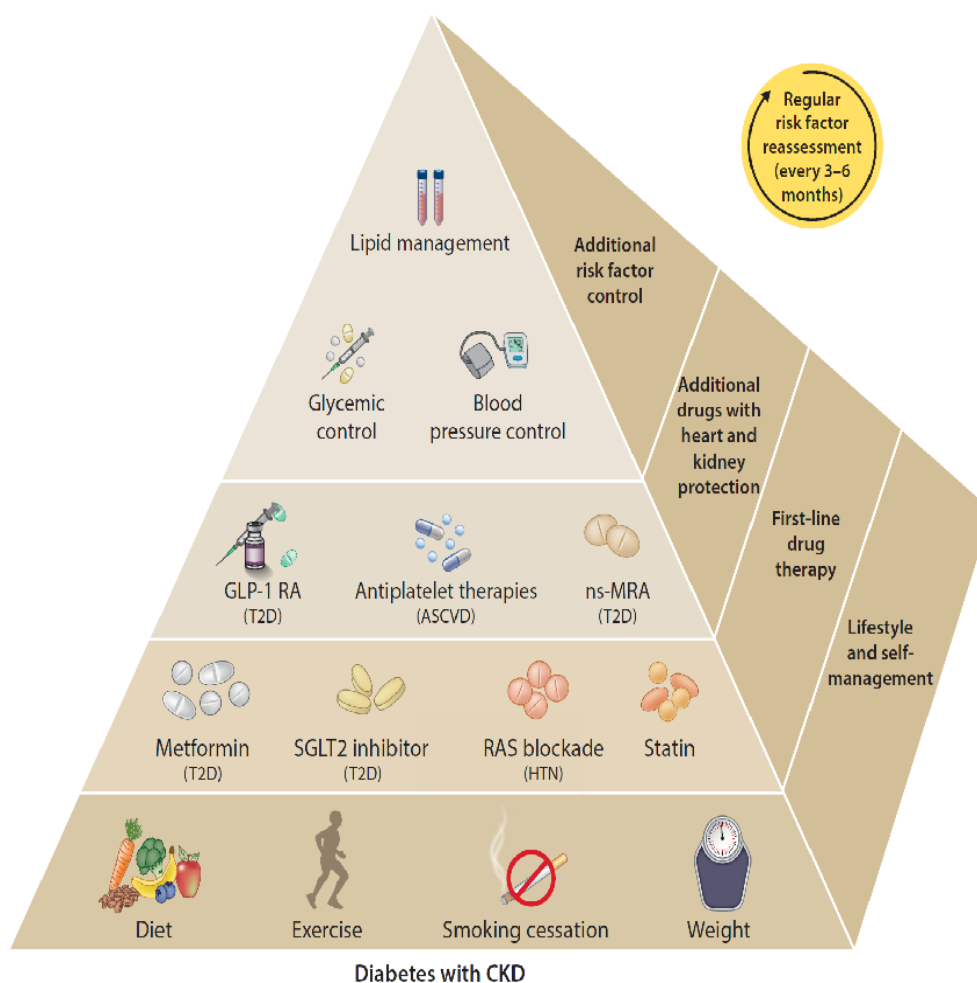
Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow: moderately increased risk; orange: high risk; red: very high risk.

Les maladies rénales chroniques (chronic kidney disease [CKD]) sont définies et stadifiées selon le débit de filtration glomérulaire (glomerular filtration rate [GFR]), stades G1 à G5, et l'albuminurie, stades A1 à A3. Cette stadification permet également une évaluation des risques (mortalité toute cause, mortalité cardiovasculaire, progression vers l'insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë) – selon un gradient allant d'un risque faible (vert) à un très haut risque (rouge). Adapté de la référence (3).

Ralentir le déclin de la fonction rénale et prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires constituent des enjeux cruciaux dans la prise en charge de la MRC associée au diabète. Les recommandations récentes (3,4) encouragent une approche globale incluant des mesures hygiéno-diététiques (exercice physique, régime, contrôle du poids, éviction du tabac) ; le contrôle strict de la glycémie et de la pression artérielle ; la gestion des autres facteurs de risque cardiovasculaires ; et l'utilisation de médicaments cardio- et néphroprotecteurs (Figure 2). Parmi ceux-ci, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les sartans, et plus récemment les inhibiteurs du cotransporteur sodium-

glucose de type 2 (SGLT2), ont largement démontré leur efficacité (5,6). Pris ensemble, inhibiteurs du SRA et inhibiteurs SGLT2 ralentissent efficacement la progression de la MRC et retardent de plusieurs années ou parfois évitent la mise en dialyse (7). Cependant, le risque résiduel, tant cardiovasculaire que rénal, reste important (8) et nécessite de nouvelles stratégies thérapeutiques de cardio- et néphroprotection. C'est dans ce contexte que la finérénone, un antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde, a démontré son intérêt et complète, à côté des inhibiteurs du SRA et des inhibiteurs SGLT2, la prise en charge pharmacologique des patients avec MRC et diabète de type 2 (Figure 2).

FIGURE 2. Approche globale des patients avec maladie rénale chronique et diabète de type 2



La réduction du risque cardiovasculaire et rénal chez les patients avec maladie rénale chronique (chronic kidney disease [CKD] en anglais) et diabète de type 2 (T2D) combine mesures hygiénodiététiques, prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et traitements pharmacologiques. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (renin angiotensin system [RAS] en anglais), les inhibiteurs SGLT2 et la finérénone, un antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde (non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist [ns-MRA]) sont les trois classes de médicaments ayant démontré un bénéfice cardio et néphroprotecteur dans la maladie rénale chronique associée au diabète de type 2. Adapté de la référence (3).

LES ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR MINÉRALOCORTICOÏDE

Membre d'une famille de récepteurs nucléaires, le récepteur minéralocorticoïde est exprimé dans le cœur, les reins, le système vasculaire, les fibroblastes et les cellules immunitaires. Cible de l'aldostérone, le rôle physiologique principal de ce récepteur est de maintenir la balance hydrosodée et électrolytique, ainsi que la stabilité hémodynamique de l'organisme.

Tant dans les modèles expérimentaux de MRC que chez les patients avec MRC et diabète de type 2, il existe une activation excessive du récepteur minéralocorticoïde. Cette activation contribue à l'inflammation, la fibrose, au développement de lésions irréversibles et à une dysfonction des organes cibles, en particulier le cœur et les reins (9). Le développement d'inhibiteurs pharmacologiques du récepteur minéralocorticoïde constitue donc une piste intéressante pour bloquer localement la réponse inflammatoire et pro-fibrotique et, par conséquent, conférer une meilleure protection cardio-rénale.

Avant le développement de la finérénone, deux antagonistes stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde avaient démontré leur bénéfice et étaient utilisés en pratique clinique. Le premier fut la spironolactone, découverte en 1957, et initialement approuvée pour le traitement des états œdémateux, de l'hyperaldostéronisme primaire et de l'hypertension artérielle. Le second fut l'éplérénone, développée en 1987, plus sélective que la spironolactone. De larges essais randomisés contrôlés conduits dans les années 1990 ont démontré le bénéfice de ces molécules pour la réduction du risque de décès et de complications cardiovasculaires chez les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, contribuant à faire de ces molécules un des piliers du traitement de l'insuffisance cardiaque (10). Malheureusement, des études de population en vie réelle ont rapidement montré que ces molécules étaient associées à un risque accru d'hyperkaliémie et de décès par hyperkaliémie (11), limitant leur utilisation large, en particulier chez les patients les plus à risque, atteints de MRC modérée à sévère. En outre, le bénéfice de la spironolactone et de l'éplérénone sur le devenir rénal et cardiovasculaire en dehors de l'insuffisance cardiaque est moins net. Une méta-analyse récente, incluant 44 études et 5745 participants avec une MRC protéinurique, suggère que l'addition d'un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde à un inhibiteur du SRA est associée à une réduction de la protéinurie et à un meilleur contrôle de la pression artérielle (faible degré d'évidence) tandis qu'elle augmente significativement le risque d'hyperkaliémie (x 2.2), d'insuffisance rénale aiguë (x 2.0) et de gynécomastie

(x 5.1) (12). Ces études n'avaient en outre pas la puissance suffisante pour démontrer un bénéfice éventuel sur la mortalité, le risque d'événements cardiovasculaires ou la progression de la MRC. Sur base de ces données, le rapport bénéfice/risque des antagonistes stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde chez les patients avec MRC reste incertain.

C'est dans ce contexte que la finérénone, un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde, a été développée afin de permettre une meilleure protection cardiorénale tout en réduisant le risque d'effets secondaires observés avec la spironolactone et l'éplérénone.

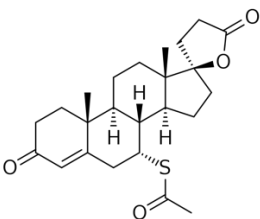
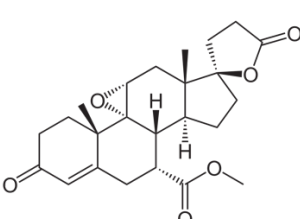
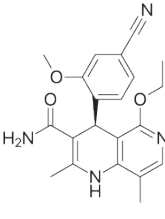
MÉCANISMES D'ACTION DE LA FINÉRÉNONE, ETUDES PRÉ-CLINIQUES ET ETUDES DE PHASE 2

Comparativement à la spironolactone et à l'éplérénone, la finérénone a une structure non-stéroïdienne ; elle est aussi puissante et plus sélective, n'entraînant pas de gynécomastie ; elle a une demi-vie plasmatique plus courte (2-3 heures chez le sujet sain) et n'a pas de métabolites actifs ; enfin, sa distribution tissulaire est identique dans le cœur et dans le rein, limitant le risque d'hyperkaliémie (Tableau 1) (9). La finérénone est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A4 et ses métabolites sont excrétés dans les urines (80%) et les selles (20%). Ces caractéristiques pharmacologiques suggèrent que la finérénone pourrait constituer une nouvelle opportunité de modulation pharmacologique du récepteur minéralocorticoïde, à la fois efficace et bien tolérée, en particulier chez les patients avec MRC. En dépit de sa métabolisation par le CYP3A4, la finérénone n'a pas d'impact clinique significatif sur les autres substrats de ce cytochrome (13).

Dans des modèles expérimentaux de MRC et de fibrose cardiaque, la finérénone freine l'expression de gènes pro-inflammatoires et pro-fibrotiques, et réduit l'albuminurie, le développement de lésions rénales et l'hypertrophie ventriculaire. Ces effets sont indépendants de la pression artérielle et accompagnés d'un impact minime sur la kaliémie.

Sur base de ces données expérimentales, un programme d'études cliniques de phase 2 a testé la sécurité et l'efficacité de la finérénone chez plus de 2000 patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, MRC et/ou diabète de type 2. Il s'agit des études ARTS (MR Antagonist Tolerability Study), ARTS-HF (ARTS-Heart Failure), et ARTS-DN (ARTS-Diabetic Nephropathy) (14-16). Globalement, ces études de phase 2 ont montré une excellente tolérance de la finérénone, avec moins d'incidence d'hyperkaliémie et moins d'épisodes

TABEAU 1. Comparaison des caractéristiques des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde

	Spironolactone	Eplérénone	Finérénone
			
Structure	Stéroïdien	Stéroïdien	Non-stéroïdien
Puissance	■■■	■	■■■
Sélectivité	■	■■	■■■
Distribution tissulaire	Rein > Cœur	Rein > Cœur	Rein = Cœur
Métabolites actifs	■■■	■	■
Demi-vie	Longue	4-6 h	2-3 h
Effets secondaires sexuels	■■	■	■

■ à ■■■ Présent, □ Absent. Adapté de la référence (9)

d'insuffisance rénale aiguë par rapport à la spironolactone. Dans une analyse exploratoire de l'essai ARTS-HF, la finérénone réduisait significativement un critère composite incluant mortalité de toute cause, hospitalisations pour événement cardiovasculaire, ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, après une période de seulement 90 jours. Dans ARTS-DN, comparativement au placebo, la finérénone réduisait significativement l'albuminurie à 90 jours (-21 à -38%), de manière dose-dépendante. Le profil bénéfice/risque très favorable de la finérénone offrait donc un rationnel solide pour le développement de grands essais cliniques testant l'efficacité de la finérénone sur des critères durs comme la progression de la MRC et le devenir cardiovasculaire.

LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 3

Le programme de phase 3, nommé FIDELITY, comporte deux essais randomisés contrôlés contre placebo, FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, évaluant respectivement le bénéfice potentiel de la finérénone sur le devenir rénal et cardiovasculaire chez les patients avec diabète de type 2 et MRC (Tableau 2) (17,18). Dans les deux études, les patients étaient déjà sous doses maximales d'inhibiteur du SRA, n'avaient pas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, et leur kaliémie initiale devait être inférieure ou égale à 4.8 mmol/l.

Dans l'essai FIDELIO (*Finerenone in reducing kidney Failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease*), les auteurs ont étudié l'effet de la finérénone sur un composite rénal comprenant la progression vers l'insuffisance rénale, une perte de DFG de $\geq 40\%$, ou un décès de cause rénale (Tableau 2) (17). L'étude a inclus 5734 adultes avec diabète de type 2, et un DFG entre 25 et 60 ml/min avec une albuminurie entre 30 et 300 mg/g et

une rétinopathie diabétique, ou un DFG entre 25 et 75 ml/min et une albuminurie de 300-5000 mg/g. L'âge moyen à l'inclusion était de 66 ans, le DFG initial de 44 ml/min, et l'albuminurie médiane de 852 mg/g. Après un suivi médian de 2.6 ans, la survenue du critère d'évaluation primaire était réduite de 18% chez les patients recevant la finérénone par rapport au placebo (hazard ratio [HR] 0.82, intervalle de confiance à 95% [IC 95%] 0.73-0.93). Le nombre d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes, en ce compris les épisodes d'insuffisance rénale aiguë, et l'effet de la finérénone sur la pression artérielle était minime. Les patients versés dans le groupe finérénone ont toutefois présenté une élévation un peu plus importante de la kaliémie (+0.23 mmol/l) et une fréquence accrue d'hyperkaliémie nécessitant l'arrêt définitif du médicament par rapport au groupe placebo (2.3% vs. 0.9%).

L'étude FIGARO (*Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease*) a quant à elle évalué l'effet de la finérénone sur un composite cardiovasculaire incluant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus myocardique ou l'accident vasculaire cérébral non-fatal, et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (Tableau 2) (18). FIGARO a inclus 7437 patients avec un diabète de type 2 et une MRC moins avancée que l'essai FIDELIO, avec un DFG entre 25 et 90 ml/min, une albuminurie de 30-300 mg/g, ou un DFG ≥ 60 ml/min et une albuminurie entre 300 et 5000 mg/g. L'âge moyen était de 64 ans, le DFG moyen de 68 ml/min et l'albuminurie médiane de 308 mg/g. Après un suivi médian de 3.4 ans, les patients recevant la finérénone ont présenté une réduction significative du composite cardiovasculaire par rapport au groupe placebo (HR 0.87, IC 95% 0.76-0.98). L'incidence d'arrêt définitif du traitement pour cause d'hyperkaliémie était de 1.2% et 0.4% dans les groupes finérénone et placebo respectivement.

TABLEAU 2. Essais cliniques de phase 3 : les études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, rassemblées dans le programme FIDELITY

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
Critères d'inclusion communs	Patients adultes, diabète de type 2, MRC, DFG >25 ml/min, kaliémie ≤4.8 mmol/l, dose maximale d'inhibiteur SRA, absence d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite		
Critères d'inclusion spécifiques (DFG en ml/min par 1.73m ² , albuminurie en mg/g créatinine)	DFG 25-60 et albuminurie 30-300 et rétinopathie diabétique ou DFG 25-75 et albuminurie 300-5000	DFG 25-90 et albuminurie 30-300 ou DFG ≥60 et albuminurie 300-5000	DFG 25-60 et albuminurie 30-300 et rétinopathie diabétique ou DFG 25-75 et albuminurie 300-5000
Nombre de participants	5734	7437	13171
Age, moyen (±DS)	66 (±9)	64 (±10)	65 (±10)
DFGe, moyen (±DS)	44 (±13)	68 (±22)	58 (±22)
Albuminurie, médiane (IQR)	852 (446-1634)	308 (108-740)	515 (198-1147)
Critère d'évaluation primaire	Composite rénal : insuffisance rénale, diminution de ≥40% du DFG, ou décès de cause rénale	Composite cardiovasculaire : décès de cause cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal, hospitalisation pour décompensation cardiaque	Composite cardiovasculaire : décès de cause cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal, hospitalisation pour décompensation cardiaque Composite rénal : insuffisance rénale, diminution de ≥57% du DFG, ou décès de cause rénale
HR (IC 95%)	0.82 (0.73-0.93)	0.87 (0.76-0.98)	Composite cardiovasculaire : 0.86 (0.78-0.95) Composite rénal : 0.77 (0.67-0.88)
Tolérance	Hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement : 2.3% dans le groupe finérénone vs. 0.9% dans le groupe placebo	Hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement : 1.2% dans le groupe finérénone vs. 0.4% dans le groupe placebo	Hyperkaliémie nécessitant l'arrêt du traitement : 1.7% dans le groupe finérénone vs. 0.6% dans le groupe placebo

DFG, débit de filtration glomérulaire; DS, déviation standard ; IQR, interquartile range ; HR, hazard ratio ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; AVC, accident vasculaire cérébral.

Au total, ce sont donc plus de 13,000 patients diabétiques de type 2 avec un spectre large de MRC qui ont été inclus dans le programme FIDELITY (*Finerenone in CKD and Type 2 Diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis*) (Tableau 2) (19). L'analyse combinée des deux études de phase 3 a confirmé, chez 13,026 patients avec MRC et diabète de type 2 suivis pendant une médiane de 3.0 ans, une réduction significative des événements cardiovasculaires (HR 0.86, IC 95% 0.78-0.95) et rénaux (HR 0.77, IC 95% 0.67-0.88). Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression vers l'insuffisance rénale étaient réduites de 22% et 20%, respectivement. L'incidence d'hyperkaliémie imposant l'arrêt définitif du traitement était de 1.7% dans le groupe finérénone et de 0.6% dans le groupe placebo ; aucun décès secondaire à une hyperkaliémie n'a été observé. La survenue d'une gynécomastie était rarissime et similaire

dans les groupes finérénone (0.1%) et placebo (0.2%). Dans une analyse pré-spécifiée du programme FIDELITY, la prise de finérénone était associée à une réduction significative du risque de décès de toute cause (-18%), de décès de cause cardiovasculaire (-18%) et de mort subite (-25%) par rapport au placebo (20). Cet effet sur la réduction de mortalité était observé à tous les stades de la MRC. De manière intéressante, la prise de finérénone était également associée à une protection contre la survenue d'une pneumonie et de complications dues au COVID-19 (réduction des risques de ~30%) (21). Les mécanismes contribuant à cette protection respiratoire ne sont pas clairs, et pourraient impliquer une modulation de la réponse inflammatoire et pro-fibrotique, ou une modulation de l'expression d'ACE2, le récepteur au SARS-CoV-2, dans les poumons (21).

EN PRATIQUE

L'American Diabetes Association (ADA) et *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO) ont récemment publié des recommandations conjointes concernant la prise en charge des patients porteurs d'une MRC associée à un diabète de type 2 (3,4). Une approche holistique (Figure 2) est encouragée avec pour objectif de réduire les complications cardiovasculaires et rénales. La première ligne de cette approche intégrée inclut les mesures hygiéno-diététiques, l'utilisation de la metformine (si le DFG est >30 ml/min), un inhibiteur du SRA, et un inhibiteur SGLT2 (si le DFG est ≥ 20 ml/min). Sur base des essais cliniques, la finérénone est recommandée en seconde ligne, en cas d'albuminurie persistante (>30 mg/g) malgré ce traitement, pourvu que le DFG soit ≥ 25 ml/min et la kaliémie ≤ 4.8 mmol/l. Les autres recommandations incluent bien entendu un contrôle glycémique, tensionnel et lipidique adéquat et, lorsqu'il est indiqué, un traitement antiagrégant plaquettaire. La finérénone (Kerendia®, Bayer) est remboursée en Belgique depuis le 1^{er} février 2023 chez les patients adultes avec diabète de type 2 et MRC protéinurique, traités depuis au moins 4 semaines par un inhibiteur du SRA à dose maximale tolérée. Le détail des critères d'éligibilité au remboursement (DFG et albuminurie) est repris dans le Tableau 3. Chez les patients avec un DFG <60 ml/min, les seuls à bénéficier du remboursement, la posologie initiale est de 10 mg par jour. Le médicament ne doit pas être initié chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique (classe *New York Heart Association* II à IV), traités par un autre antagoniste du récepteur minéralocorticoïde ou un inhibiteur puissant du CYP3A4, ou

en cas de kaliémie >4.8 mmol/L. Un contrôle de la kaliémie est recommandé endéans les 4 semaines après l'initiation, et la posologie pourra être majorée à 20 mg par jour (dose cible) si la kaliémie reste ≤ 4.8 mmol/L (Tableau 3). Si, au cours du suivi, la kaliémie dépasse 5.5 mmol/L ou si le DFG diminue sous 15 ml/min, la finérénone doit être interrompue, au moins temporairement. Il est probablement raisonnable, à ce stade, de recommander une interruption temporaire de la finérénone en cas d'événement intercurrent associé à un risque de déshydratation et d'hyperkaliémie (par ex. gastroentérite, fièvre avec transpirations profuses, intervention chirurgicale).

Dans la pratique, une attention particulière doit être apportée au risque d'hyperkaliémie. En effet, si la survenue d'une hyperkaliémie significative était relativement rare dans les études de phase 3, il convient de souligner qu'une kaliémie initiale ≤ 4.8 mmol/l était un prérequis à l'inclusion, et que 8,617 (~30%) des 29,604 patients évalués pour inclusion dans le programme FIDELITY ont été exclus en raison d'une kaliémie initiale trop élevée lors du *screening* ou de la visite de *run-in*, excluant *de facto* les patients les plus à risque de développer une hyperkaliémie sévère sous finérénone. En outre, un suivi strict de la kaliémie était organisé dans le cadre de l'étude, 1 mois et 4 mois après le début du traitement, puis tous les 4 mois, ainsi qu'en cas de modification du traitement. En situation de vie réelle, un suivi aussi systématique de la kaliémie n'est pas simple et le risque d'hyperkaliémie est probablement plus important que dans le cadre d'essais cliniques. L'étude prospective observationnelle FINE-REAL (NCT05348733), incluant 5,500 patients dans 22 pays, évaluera l'innocuité de la finérénone et les modalités de prescription en vie réelle (22).

TABEAU 3. Critères de remboursement et modalités de suivi chez les patients traités par finérénone (Kerendia®)

Critères de remboursement de la finérénone (Kerendia®) en Belgique	
Critères d'éligibilité	
- Adultes avec diabète de type 2 et MRC, définie par - Soit un DFG de 25-60 ml/min par 1.73 m² avec une albuminurie de 300-5000 mg/g - Soit un DFG de 25-60 ml/min par 1.73 m² avec une albuminurie de 30-300 mg/g et un antécédent de rétinopathie diabétique - ET traités depuis au moins 4 semaines par un inhibiteur du SRA à dose maximale tolérée	
Critères d'exclusion	
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique (classe <i>New York Heart Association</i> II à IV) - Prise d'un autre antagoniste du récepteur minéralocorticoïde - Kaliémie de base >4.8 mmol/L	
Modalités d'initiation, de suivi et d'adaptation posologique de la finérénone (Kerendia®)	
- Initiation à la posologie de 10 mg par jour - Contrôle de kaliémie (idéalement directement au laboratoire) endéans les 4 semaines, puis tous les 3-4 mois - Kaliémie ≤ 4.8 mmol/L : augmentation (ou maintien) de la dose à 20 mg par jour - Kaliémie 4.9-5.5 mmol/L : maintien de la dose actuelle - Kaliémie >5.5 mmol/L : interruption du traitement ; reprise envisageable lorsque la kaliémie est ≤ 5.0 mmol/L - Traitement à interrompre transitoirement en cas d'événement intercurrent à risque de déshydratation et d'hyperkaliémie, comme une gastroentérite, de la fièvre avec des transpirations profuses, ou une intervention chirurgicale (suggestion basée sur le principe de précaution, non fondée sur des données robustes). - Traitement à interrompre si le DFG est <15 ml/min par 1.73 m²	

MRC, maladie rénale chronique ; DFG, débit de filtration glomérulaire; SRA, système rénine-angiotensine.

QUESTIONS EN SUSPENS

Plusieurs questions restent actuellement sans réponse, notamment le bénéfice potentiel d'un traitement combinant la finérénone à un inhibiteur SGLT2, l'intérêt de la finérénone dans la MRC non liée au diabète, et l'impact de cette nouvelle molécule dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite.

Au cours des dernières années, les inhibiteurs SGLT2 ont démontré sans conteste leur bénéfice cardio et néphroprotecteur, et constituent actuellement une pierre angulaire du traitement de la MRC, associée ou non au diabète (6). La finérénone et les gliflozines ayant des mécanismes d'action différents, il est légitime de se demander si l'utilisation combinée de ces molécules confère des effets bénéfiques additionnels par rapport à une monothérapie. Des observations pré-cliniques suggèrent que l'addition de la finérénone à une gliflozine permet une réduction plus importante de l'albuminurie et des lésions de fibrose rénale et cardiaque par rapport à une monothérapie avec l'une ou l'autre de ces molécules (23). Les études FIDELIO et FIGARO, initiées avant la démonstration de l'efficacité des gliflozines, n'ont inclus qu'une faible proportion (~7%) de patients sous inhibiteur SGLT2 (19). Néanmoins, les analyses de sous-groupes de FIDELITY suggèrent un bénéfice additionnel de la combinaison de la finérénone aux gliflozines (19). Le profil de tolérance était également similaire, avec même moins d'épisodes d'hyperkaliémie dans le sous-groupe traité également par gliflozine, suggérant que les inhibiteurs SGLT2 pourraient protéger contre le risque de développer une hyperkaliémie sous finérénone (24). Le bénéfice potentiel d'une combinaison inhibiteur SGLT2-finérénone, suggéré par ces données préliminaires, sera investigué dans l'étude CONFIDENCE. Cette étude randomisée, en double aveugle, évaluera si la combinaison finérénone-empagliflozine réduit l'albuminurie à 6 mois plus efficacement qu'une monothérapie par finérénone ou empagliflozine chez 807 patients avec MRC et diabète de type 2 (25).

Actuellement, le bénéfice de la finérénone dans la MRC non liée au diabète de type 2 n'est pas établi, et est en cours d'évaluation dans l'essai FIND-CKD (NCT05047263). Cette étude de phase 3, randomisée contrôlée, prévoit l'inclusion de 1,580 participants avec MRC (DFG 25-90 ml/min et albuminurie 200-3500 mg/g) en l'absence de diabète. FIND-CKD, dont le critère d'évaluation primaire est la pente du déclin de DFG au cours du temps, devrait se terminer en 2026.

Les antagonistes stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde (spironolactone et eplérénone) sont recommandés pour réduire la mortalité et les hospitalisations chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (26). Par contre, leur bénéfice n'est pas démontré chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite. Une analyse *post hoc* de FIDELIO, qui a inclus 8% de patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite (l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite étant un critère d'exclusion), suggère un effet cardio et néphroprotecteur de la finérénone identique chez les patients avec ou sans insuffisance cardiaque à l'inclusion (27). L'efficacité et la tolérance de la finérénone chez les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément réduite sont actuellement en cours d'évaluation dans FINEARTS-HF (NCT04435626). Les résultats de cette étude de phase 3 incluant environ 6000 patients sont attendus en 2024.

CONCLUSIONS

La finérénone (Kerendia®, Bayer) est un nouvel antagoniste non-stéroïdien du récepteur minéralocorticoïde qui a démontré son efficacité pour la protection cardiovasculaire et rénale chez les patients avec diabète de type 2 et MRC. Sur base des résultats de larges essais randomisés contrôlés, la finérénone est recommandée et remboursée en Belgique chez les patients avec diabète de type 2, MRC, et une albuminurie persistante malgré un traitement bien conduit par inhibiteur du SRA et inhibiteur SGLT2, pourvu que la kaliémie soit ≤ 4.8 mmol/l et en l'absence d'insuffisance cardiaque systolique. Ses propriétés pharmacologiques contribuent à une meilleure tolérance de la finérénone, ne causant pas de gynécomastie et étant associée à un risque moindre – bien que non nul – d'hyperkaliémie, comparativement aux antagonistes stéroïdiens comme la spironolactone (28). Le risque d'hyperkaliémie n'étant pas nul, il conviendra de rester prudent lors de l'utilisation de la finérénone dans la pratique clinique, avec des conditions évidemment fort différentes de celles des essais cliniques.

REFERENCES

1. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-150.
2. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, *et al.* Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jul 30;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
4. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, *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):974-989. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
5. Oguz F, Demoulin N, Thissen JP, Jadoul M, Morelle J. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 to slow the progression of chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2022 Aug;77(4):805-814. doi: 10.1080/17843286.2021.1966583.
6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
7. Vart P, Vaduganathan M, Jongs N, Remuzzi G, Wheeler DC, Hou FF, *et al.* Estimated Lifetime Benefit of Combined RAAS and SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Albuminuric CKD without Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Dec;17(12):1754-1762. doi: 10.2215/CJN.08900722.
8. Ortiz A, Ferro CJ, Balafa O, Burnier M, Ekart R, Halimi JM, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jan 23;38(1):10-25. doi: 10.1093/ndt/gfab167.
9. Georgianos PI, Agarwal R. The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Am J Hypertens.* 2023 Feb 24;36(3):135-143. doi: 10.1093/ajh/hpac124.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
11. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004 Aug 5;351(6):543-51. doi: 10.1056/NEJMoa040135.
12. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, *et al.* Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4.
13. Heinig R, Gerisch M, Bairlein M, Nagelschmitz J, Loewen S. Results from Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Effect of Finerenone on the Pharmacokinetics of Comedications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020 Aug;45(4):433-444. doi: 10.1007/s13318-020-00610-y.
14. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, *et al.* Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013 Aug;34(31):2453-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehw187.
15. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, *et al.* A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2105-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132.
16. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, *et al.* for Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Sep 1;314(9):884-94. doi: 10.1001/jama.2015.10081.
17. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
18. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, *et al.*; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
19. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, *et al.*; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
20. Filippatos G, Anker SD, August P, Coats AJS, Januzzi JL, Manokovsky B, *et al.* Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023 Feb 2;9(2):183-191. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad001.
21. Pitt B, Agarwal R, Anker SD, Ruilope LM, Rossing P, Ahlers C, *et al.*; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Association of Finerenone Use With Reduction in Treatment-Emergent Pneumonia and COVID-19 Adverse Events Among Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FIDELITY Pooled Secondary Analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Oct 3;5(10):e2236123. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36123.
22. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, Pantalone KM, Warner C, Hamacher S, *et al.* Design and rationale of FINE-REAL: A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications.* 2023 Feb 2;37(4):108411. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108411.
23. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, Pavkovic M, Mathar I, Sandner P, *et al.* Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol.* 2021;52(8):642-652. doi: 10.1159/000516213.
24. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jan;33(1):225-237. doi: 10.1681/ASN.2021070942.
25. Green JB, Mottl AK, Bakris G, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, *et al.* Design of the COMbination Effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using an UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Jun 14;gfac198. doi: 10.1093/ndt/gfac198.

26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333.
27. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, *et al.*; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jun;24(6):996-1005. doi: 10.1002/ejhf.2469.
28. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, Kovesdy CP, Burgess E, Filippatos G, *et al.* A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022 Oct 30;16(2):293-302. doi: 10.1093/ckj/sfac234.

Conflits d'intérêts

JM déclare des honoraires de conférence d'AstraZeneca, Baxter Healthcare et Fresenius Medical Care ; des honoraires de consultance d'AstraZeneca, Alexion Pharmaceuticals, Bayer, GlaxoSmithKline et Sanofi-Genzyme ; un support financier pour la participation à des congrès de Sanofi-Genzyme et Vifor Pharma ; et des subventions de recherche de Baxter Healthcare, AstraZeneca et Alexion Pharmaceuticals (sans lien avec cet article). ND déclare des honoraires de consultance d'Otsuka Pharmaceuticals et GlaxoSmithKline; un support financier pour la participation à des congrès de Vifor Pharma, GlaxoSmithKline et AstraZeneca ; et des subventions de recherche de Otsuka Pharmaceuticals (sans lien avec cet article). MJ déclare des honoraires de conférence d'Astra-Zeneca, Bayer et Boehringer-Ingelheim ; des honoraires de consultance d'Astellas, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, CSL Vifor, GlaxoSmithKline, Stada Eurogenerics et Vertex ; un support financier pour la participation à des congrès d'Astra-Zeneca et Boehringer-Ingelheim ; une subvention de recherche d'Astra-Zeneca (sans lien avec cet article) ; il déclare aussi être co-chair de Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Les subventions sont versées sur un compte recherche des Cliniques universitaires Saint-Luc.

AFFILIATIONS

Service de Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles

CORRESPONDANCE

PR. JOHANN MORELLE
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
T +32 2 7641855, F +32 2 7642836
johann.morelle@uclouvain.be