

La finérénone : un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique de la maladie rénale chronique associée au diabète de type 2 ?

Finerenone: a new tool in the therapeutic arsenal of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes?

VANWIELENDAELE M., GAMBINO G. et LE MOINE A.

Département de Néphrologie, H.U.B. – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, de sa progression, et en particulier, de la protéinurie y étant impliquée, connaît, ces dernières années, un certain essor en matière de thérapeutique. La finérénone, un antagoniste non stéroïdien sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes a récemment fait son apparition et a obtenu l'autorisation de mise sur le marché belge en février 2023. Cette molécule représente une opportunité thérapeutique pour le patient diabétique atteint d'une maladie rénale chronique, en tirant parti de sa plus grande activité et affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 235-239

Doi : 10.30637/2023.23-049

Mots-clés : finérénone, insuffisance rénale chronique, protéinurie, diabète type 2

ABSTRACT

The management of chronic kidney disease and its progression and proteinuria have seen several therapeutic advances in recent years. Finerenone, a selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, recently appeared and was granted marketing authorization in Belgium in February 2023. This molecule represents a therapeutic opportunity for diabetic chronic kidney disease, due to its greater activity and affinity for mineralocorticoid receptors.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 235-239

Doi: 10.30637/2023.23-049

Key words: Finerenone, chronic kidney disease, proteinuria, type 2 diabetes

INTRODUCTION

Ces trois dernières années ont vu le domaine de la néphrologie s'agrandir de nouvelles thérapeutiques en matière de contrôle de la progression de la maladie rénale chronique (MRC) et de la protéinurie. Notamment, mise en lumière par l'étude DAPA-CKD¹, l'efficacité des inhibiteurs du « sodium/glucose cotransporteur-2 » (SGLT-2) dans la réduction de la protéinurie, indépendamment de la présence d'un diabète, leur a permis de s'octroyer une place au sein de l'arsenal thérapeutique de la MRC. Plus récemment, la finérénone, un antagoniste non stéroïdien sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes (nsMRA), s'impose en tant que traitement permettant de ralentir la progression de la MRC chez les patients diabétiques de type 2. Dans cette revue, nous tenterons de faire la lumière sur cette nouvelle molécule. Après un bref rappel de physiologie, nous en décrirons les caractéristiques pharmacologiques, les effets indésirables et présenterons une revue des principales études œuvrant à promouvoir son efficacité.

LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

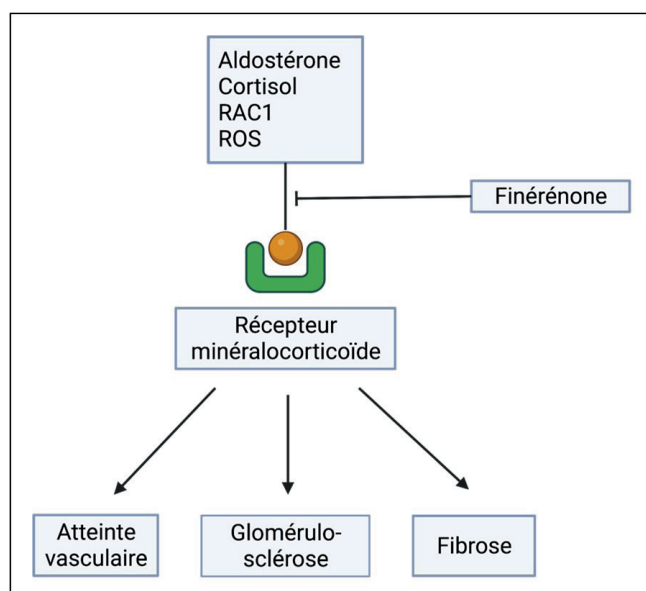
Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle central dans l'homéostasie hydrosodée. Ce faisant, il intervient dans la balance hydrique, la régulation de l'osmolarité, l'adaptation du débit sanguin rénal et donc dans le contrôle tensionnel. Cette voie de signalisation s'initie par la sécrétion de rénine, une hormone produite par les cellules granulaires de l'appareil rénal juxtaglomérulaire. Trois stimuli sont à même d'engendrer un tel relargage par les cellules granulaires : une diminution de la pression de perfusion rénale identifiée par les barorécepteurs de l'artériole afférente, une diminution du sodium parvenant au tubule contourné distal perçue par la *macula densa* et, finalement, une stimulation des récepteurs adrénergiques β_1 de l'appareil juxtaglomérulaire^{2,3}. Lorsque le SRAA est activé, cela conduit *in fine* à la production d'aldostérone par les mitochondries des cellules de la zone glomérulée (cortex) des glandes surrénales. Cette hormone agit sur les récepteurs minéralocorticoïdes (MR) situés

sur les cellules épithéliales des tubules collecteurs distaux du néphron, avec pour conséquence la réabsorption de sel et la sécrétion de potassium. Par ailleurs, il est désormais acquis que les MR possèdent plusieurs ligands dont le cortisol et l'aldostérone et qu'ils peuvent également être activés indépendamment des ligands dans des contextes d'hyperglycémie, d'hypernatrémie ou encore via la protéine régulatrice « *Rac family small guanosine triphosphatase 1* » (RAC-1)⁴. Au-delà de l'action sur l'homéostasie hydrosodée, les MR semblent jouer un rôle dans d'autres mécanismes. Outre leur localisation au sein des cellules épithéliales des tubules collecteurs distaux, les récepteurs aux minéralocorticoïdes sont également présents dans de nombreux tissus et sont alors considérés comme étant les récepteurs minéralocorticoïdes non-épithéliaux. Aussi, les retrouve-t-on au niveau rénal (cellules mésangiales et podocytaires), cardiaque (cardiomyocytes) ainsi que vasculaire (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses). Ces récepteurs sont également présents au niveau des adipocytes, des glandes sudoripares, des macrophages et de l'hypothalamus^{4,5}.

De nombreuses études ont pu montrer que l'hyperactivation de ces MR non épithéliaux peut entraîner entre autres une atteinte rénale de type glomérulaire (capillaire et podocytaire, favorisant l'évolution vers la sclérose), vasculaire (inflammation et remodelage de la paroi des artères) et interstitielle (inflammation et fibrose)⁶ (figure 1). Cela sous-tend dès lors l'intérêt porté au blocage de ces MR non épithéliaux, leur vouant des propriétés anti-hypertensives, anti-fibrotiques au niveau cardiaque et rénal ainsi qu'anti-protéinuriques, avec une capacité à ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique⁴.

Figure 1

Implications rénales du récepteur minéralocorticoïde.



Légende : RAC1 = Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 ; ROS = Dérivés réactifs de l'oxygène.

LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS MINERALOCORTICOÏDES (MRA)

Spironolactone et éplérénone

Les premiers MRA disponibles sur le marché étaient la spironolactone et l'éplérénone. Ces derniers étaient associés à la survenue de gynécomastie ainsi que d'un risque non négligeable d'hyperkaliémie. En effet, la spironolactone développée en 1950, présente des éléments structurels comparables à la progestérone, ce qui explique le risque de gynécomastie associée. L'éplérénone, apparue plus tardivement en 2002, a été étudiée en réaction aux effets indésirables de la spironolactone, se distinguant par une meilleure sélectivité aux MR⁷.

L'étude RALES, établie en 1997, avait pour but d'identifier le risque de mortalité toute cause confondue associée à l'utilisation de la spironolactone. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle comportant 1.663 patients connus pour une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (< 35 %) déjà traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un diurétique de l'anse et dans la plupart des cas, de la digoxine. Les résultats s'étaient avérés encourageants, établissant une diminution des risques de mortalité de l'ordre de 30 % et d'hospitalisation pour décompensation cardiaque de 35 %. Néanmoins, 10 % de cas de gynécomastie étaient identifiés. Le risque d'hyperkaliémie sévère avait quant à lui été considéré comme minime⁸.

S'en est suivie l'étude EPHESUS, une étude randomisée en double aveugle contre placebo de l'efficacité de l'éplérénone sur la morbidité et la mortalité des patients atteints d'un infarctus myocardique aigu compliqué d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'une insuffisance cardiaque. L'étude a enrôlé 6.632 patients et a conclu en une amélioration de la survie ainsi qu'à une diminution du taux d'hospitalisation avec un nombre de sujet à traiter de 50 pour sauver une vie en un an. Cette étude appuyait par ailleurs également l'avantage de l'éplérénone dans l'absence de différence en termes de gynécomastie entre les groupes éplérénone et placebo. Une augmentation du risque d'hyperkaliémie était cependant soulignée, insistant sur l'importance du monitoring au cours du traitement⁹.

LES ANTAGONISTES NON STEROÏDES DES RECEPTEURS MINERALOCORTICOÏDES (NSMRA)

Dans l'optique d'optimiser la balance risque-bénéfice associée à l'utilisation des MRA, la recherche de nouvelles molécules à l'action exclusivement ciblée sur les MR, a conduit à l'étude de plusieurs molécules dénommées antagonistes non stéroïdiens des récepteurs minéralocorticoïdes (nsMRA) dont, notamment, l'esaxérénone, l'océdurénone, ou encore la finirénone. Nous nous attarderons spécifiquement sur la finirénone qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Belgique depuis le 1^{er} février 2023.

Finirénone

La finirénone se distingue des autres nsMRA par sa plus grande activité et sa plus grande sélectivité sur

le MR. Son temps de demi-vie est de l'ordre de 2 à 3 heures et elle ne possède pas de métabolites actifs⁴. Il ne lui est pas attribué d'effets indésirables sur le plan sexuel et elle présente peu d'effet sur la tension artérielle. Aussi, l'étude « *Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study* » (ARTS), identifiait-elle une moindre incidence d'hyperkaliémie sous traitement par la finérénone (à la dose de 10 mg par jour) comparativement au traitement par spironolactone (à la dose de 25 à 50 mg par jour)⁹.

Récemment, trois grandes études (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD et FIDELITY) ont permis de mettre en évidence la capacité de la finérénone à ralentir la progression de la maladie rénale chronique chez le patient diabétique de type 2 (tableau 1).

La première, publiée en décembre 2020 sous le nom de « *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes* » (FIDELIO-DKD) et élaborée en vue de déterminer l'impact de la finérénone sur la MRC, consistait en une étude randomisée en double-aveugle, dans laquelle 5.734 patients atteints d'un diabète de type 2 ont été randomisés dans le groupe finérénone ou dans le groupe placebo. Les critères d'éligibilité comprenaient un rapport albumine sur créatinine (ACR) entre 30 et 300 mg/g de créatinine, un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) inférieur à 60 mL/minute/1,73 m² de surface corporelle et une rétinopathie diabétique ou un ACR entre 300 et 5.000 mg/g de créatinine et un eGFR estimé entre 25 et 75 mL/minute/1,73 m² de surface corporelle. Cette étude a permis d'identifier une diminution de la progression de la MRC (considérée comme une diminution de $\geq 40\%$ de l'eGFR par rapport à la valeur de base) (Hazard ratio [HR] = 0,81; Intervalle de confiance [IC] 95% 0,72 – 0,2; p = 0,001) ainsi qu'une diminution du nombre de décès associés à une cause rénale. En outre, une diminution du risque de décès associé à une cause cardiovasculaire, une diminution des infarctus myocardiques non fatals, ainsi qu'une diminution du risque d'AVC non fatal et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ont également été objectivés (HR = 0,86; IC 95% 0,75 – 0,99; p = 0,03). Aussi, cette première étude tendait-elle à confirmer l'efficacité de cette molécule en termes de néphroprotection ainsi que de cardioprotection. Néanmoins, l'utilisation de cette molécule a également été grevée d'un risque global d'hyperkaliémie augmenté¹⁰.

La seconde étude, « *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes* » (FIGARO-DKD), publiée un an plus tard en décembre 2021, avait quant à elle pour principal dessein de déterminer l'impact de la finérénone sur la diminution des événements cardiovasculaires chez le patient atteint d'un diabète de type 2 et d'une MRC de grade 1 à 2

avec une albuminurie sévèrement élevée ou de grade 3 à 4 avec une albuminurie modérément élevée. Les critères d'éligibilité étaient ostensiblement similaires à l'étude FIDELIO-DKD. Étaient éligibles, les patients présentant un ACR entre 30 et 300 mg/g de créatinine et un eGFR entre 25 et 90 mL/minute/1,73 m² ou les patients ayant un ACR entre 300 et 5.000 mg/g de créatinine et un eGFR supérieur ou égal à 60 mL/minute/1,73 m². 7.537 patients ont pu être randomisés dans l'étude. Les auteurs sont parvenus à mettre en évidence, dans le groupe finérénone, une diminution du risque de mortalité de cause cardiovasculaire, d'infarctus myocardique non fatal, d'AVC non fatal ainsi que de l'incidence d'hospitalisations pour décompensation cardiaque (HR = 0,87; IC 95% 0,76 – 0,98; p = 0,03). Aucune différence significative entre le groupe finérénone et le groupe placebo n'a pu être mise en lumière en ce qui concerne l'impact sur la fonction rénale ou sur le risque de mortalité d'origine rénale (HR = 0,87; IC 95% 0,76 – 1,01; p = 0,03). Néanmoins, ils ont identifié une meilleure diminution de l'ACR à 4 mois par rapport au taux de base dans le groupe finérénone par rapport au groupe placebo (moyenne des moindres carrés = 0,68; IC 95% 0,65 – 0,7)¹¹.

Ces deux premières études se distinguent dès lors par leur complémentarité, étant donné qu'ensemble, elles regroupent les différents stades de la MRC, de 1 à 4, avec une variabilité de l'ACR dépendant de l'étude. L'analyse combinée des résultats de FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD a porté à la publication de l'étude FIDELITY (*Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease*)¹². Cette étude avait pour objectif de déterminer l'efficacité et le profil de sécurité de la finérénone au sein des différents stades de la MRC chez le patient diabétique de type 2. Cette dernière a permis d'identifier, avec la finérénone comparativement au groupe placebo, une diminution de 30% du risque relatif de diminution de l'eGFR $\geq 57\%$, une diminution de 20% du risque relatif d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (nécessité de recours à la dialyse ou à la transplantation) et une diminution de 19% du risque relatif d'évolution de l'eGFR < 15 mL/minute/1,73 m² de surface corporelle. (HR = 0,77; IC 95% 0,67 – 0,8; p = 0,0002). Sur le plan des effets indésirables, FIDELITY a mis en évidence un risque d'hyperkaliémie plus élevé avec l'utilisation de la finérénone par rapport au placebo, néanmoins avec un impact clinique faible (discontinuation du traitement pour 1,7% des patients dans le groupe finérénone comparativement à 0,6% dans le groupe placebo). Cette étude admet cependant ne pas prendre en compte les patients présentant une MRC non albuminurique et ne compter qu'un petit nombre de patients d'origine africaine.

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
Date de publication	23 octobre 2020	28 août 2021	22 novembre 2021
Type d'étude	Etude clinique multicentrique de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo.	Etude clinique multicentrique de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo.	Analyse prospective d'efficacité et d'innocuité combinant les données des études FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD.
Critères d'éligibilité	<p>≥ 18 ans</p> <p>Type 2</p>		
Âge			
Diabète			
Insuffisance rénale chronique	1 des 2 ensembles de critères suivants	1 des 2 ensembles de critères suivants	Ensemble des patients inclus dans les études FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD
	1 ^{er} ensemble	1 ^{er} ensemble	
	<ul style="list-style-type: none"> • ACR entre 30 et ≤ 300 mg/g de créatinine • DFG entre 25 et < 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle • Rétinopathie diabétique • Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR entre 30 et ≤ 300 mg/g de créatinine • DFG entre 25 et ≤ 90 mL/min/1,73 m² de surface corporelle • Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L 	
	2 ^e ensemble	2 ^e ensemble	
	<ul style="list-style-type: none"> • ACR entre 300 et 5000 mg/g de créatinine • DFG entre 25 et < 75 mL/min/1,73m² • Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR entre 300 et 5000 mg/g de créatinine • DFG ≥ 60 mL/min/1,73m² • Kaliémie ≤ 4,8 mmol/L 	
Traitement préalable	iECA ou ARA à la dose maximale exempte d'effets indésirables.		
Période de rodage	Ajustement des traitements de fond autorisé (y compris iECA et ARA). Ré-évaluation de l'éligibilité en fin de période de rodage.		
Randomisation	Ratio 1 : 1 ; Finérénone : Placébo		
Dose de Finérénone administrée	<ul style="list-style-type: none"> • DGF entre 25 et < 60 mL/min/1,73² de surface corporelle : 10 mg par jour en une prise • DGF ≥ 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle : 20 mg par jour en une prise 		
Adaptation de la dose de Finérénone à 1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Majoration de la dose à 20 mg si kaliémie ≤ 4,8 mmol/L et stabilité de la DFG. • Diminution de la dose à 10 mg si kaliémie > 4,8 mmol/L ou diminution de la DFG. • Interruption si kaliémie > 5,5 mmol/L et reprise dès que < 5,0 mmol/L 		
Délai du suivi des patients	<ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} mois • 4^e mois • Puis, tous les 4 mois 		

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
Critères de jugement principal, composite	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance rénale terminale (initiation EER pendant ≥ 90 jours ou transplantation rénale) ○ DFG < 15 mL/min/$1,73$ m² de surface corporelle • Diminution de la DFG de ≥ 40 % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines • Mort de cause rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Décès de cause cardiovasculaire • Infarctus myocardique non fatal • AVC non fatal • Hospitalisation pour insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> • Composite cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Décès cardiovasculaire ○ Infarctus myocardique non fatal ○ AVC non fatal ○ Hospitalisation pour insuffisance cardiaque • Composite rénal <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuffisance rénale terminale (initiation EER pendant ≥ 90 jours ou transplantation rénale) ▪ DFG < 15 mL/min/$1,73$ m² de surface corporelle ○ Diminution de la DFG de ≥ 57 % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines ○ Mort de cause rénale
Critères de jugement secondaire, composite	<ul style="list-style-type: none"> • Mort de cause cardiovasculaire • Infarctus myocardique non fatal • AVC non fatal • Hospitalisation pour insuffisance cardiaque • Mort de toute cause • Hospitalisation pour toute cause • Modification de l'ACR par rapport à la valeur initiale au 4^e mois • Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la DFG ≥ 57 % par rapport à la valeur initiale pendant ≥ 4 semaines • Mort de cause rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale terminale (initiation EER pendant ≥ 90 jours ou transplantation rénale) • DFG < 15 mL/min/$1,73$ m² de surface corporelle • Diminution de la DFG de ≥ 40 % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines • Mort de cause rénale • Hospitalisation pour toute cause • Mort de toute cause • Modification de l'ACR par rapport à la valeur initiale au 4^e mois • Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la DFG ≥ 57 % par rapport à la valeur initiale pendant ≥ 4 semaines • Mort de cause rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Composite rénal <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la DFG de ≥ 40 % par rapport à la valeur initiale après une période de 4 semaines • Mort de cause rénale • Mortalité de toute cause • Hospitalisation pour toute cause • Modification de l'ACR par rapport à la valeur initiale au 4^e mois

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
Nombres de participants inclus dans l'analyse statistique	5.674	7.352	13.026
Âge médian moyen (ans) ± DS	65,6 ± 9,1	64,1 ± 9,8	64,8 ± 9,5
DFG moyen (mL/min/1,73 m² de surface corporelle) ± DS	44,3 ± 12,6	67,8 ± 21,7	57,6 ± 21,7
ACR médian (mg/g de créatinine) (IQR)	852 (446-1634)	308 (108-740)	515 (198-1147)
Kaliémie moyenne (mmol/L) ± DS	4,37 ± 0,46	4,33 ± 0,43	4,35 ± 0,44
Hazard Ratio du Critère de jugement principal (intervalle de confiance à 95 %)	0,82 (0,73-0,93 ; p = 0,001)	0,87 (0,76-0,98 ; p=0,03)	Composite cardiovasculaire 0,86 (0,78-0,95 ; p=0,0018) Composite rénal 0,77 (0,67-0,88 ; p=0,0002)
Nombre de patients à traité pour prévenir un élément du critère de jugement principal (intervalle de confiance de 95 %)	42 (22-397)	47 (26-226)	Composite cardiovasculaire 46 (29-109) Composite rénal 60 (38-142)
Survenue d'une hyperkaliémie nécessitant l'interruption de la finérénone versus du placebo (%)	2,3 <i>versus</i> 0,9	1,2 <i>versus</i> 0,4	1,7 <i>versus</i> 0,6

iECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; ACR : albuminurie-créatininurie ratio ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; ERR : épuration extra-rénale ; DS : déviation standard ; IQR : interquartile range.

Par ailleurs, sont apparus sur le marché, concomitamment à l'élaboration de ces études, les inhibiteurs du SGLT-2. Aussi, certains patients inclus dans les études FIGARO-CKD et FIDELIO-CKD, ont-ils bénéficié de ces derniers, sans pour autant avoir été exclus. L'impact des inhibiteurs des SGLT-2 sur les résultats analysés est, ce faisant, d'interprétation compliquée.

LA PRISE EN CHARGE DE LA MRC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DIABÈTE DE TYPE 2

Chez le patient diabétique de type 2, hypertendu et présentant une albuminurie ≥ 30 mg/g de créatinine, les recommandations actuelles édictées en 2022 par « *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* » (KDIGO) comprennent dans un premier temps, outre les règles hygiéno-diététiques de base, l'initiation d'un inhibiteur du SRA à la dose maximale tolérée par le patient. En outre, chez les patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale chronique dont l'eGFR est > 20 mL/minute/1,73 m², un inhibiteur du SGLT-2 devrait être instauré. Ce n'est qu'en dépit d'une albuminurie non contrôlée (≥ 30 mg/g de créatinine), malgré l'utilisation d'un inhibiteur du SRA à dose maximale tolérée, que l'introduction d'un MRA est préconisée pour autant que le débit de filtration glomérulaire soit ≥ 25 mL/minute/1,73 m² et que la kaliémie ne soit pas $> 4,8$ mmol/L. En outre, l'utilisation d'un nsMRA est privilégiée, en particulier la finérénone, seule molécule pour laquelle on dispose d'études prouvant leur efficacité au long terme. La dose recommandée à l'initiation du traitement est de

10 mg par jour lorsque le débit de filtration glomérulaire se situe entre 25 et 59 mL/minute/1,73 m² et 20 mg par jour lorsque le débit de filtration glomérulaire est ≥ 60 mL/minute/1,73 m². Il est recommandé de suivre la kaliémie un mois après l'instauration du traitement, et, ensuite, tous les 4 mois avec la possibilité de majorer la dose à 20 mg par jour (si la dose initiale était de 10 mg) si la kaliémie est bien contrôlée. Si la kaliémie se situe entre 4,9 et 5,5 mmol/L, la même dose initiale doit être poursuivie. En revanche, si la kaliémie dépasse les 5,5 mmol/L, le traitement doit être interrompu et ne peut être réintroduit que pour une kaliémie à nouveau contrôlée ≤ 5 mmol/L¹³.

La rigueur que suppose le suivi de la kaliémie, sous-tend la difficulté d'implémenter cette nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique courant de la MRC associée au diabète de type 2. C'est dans ce contexte que l'étude observationnelle prospective FINE-REAL, recrutant 5500 patients est actuellement en cours depuis juin 2022, en vue de déterminer l'impact de l'utilisation de la finérénone dans la pratique clinique réelle, son efficacité et son innocuité. Cette étude a pour objectif d'identifier les caractéristiques cliniques des participants, les raisons de l'initiation ou de l'arrêt du traitement, la durée du traitement, la dose administrée ou encore les autres médicaments associés. En outre, la problématique de l'hyperkaliémie y sera également étudiée en vue d'en apprécier le réel danger. Cette étude devrait se poursuivre jusqu'en novembre 2027 avec de premiers résultats espérés pour janvier 2028. Il y a donc fort à attendre de cette dernière afin d'assurer ou non l'avenir de la finérénone au sein de l'arsenal thérapeutique de la MRC associée au diabète de type 2¹⁴.

CONCLUSION

La finérénone semble être un traitement efficace dans le ralentissement de la progression de la MRC chez les patients diabétiques de type 2, avec un bon profil de sécurité. Des études plus larges sont attendues afin de mieux évaluer son impact dans la pratique clinique courante ainsi que son efficacité dans la MRC non diabétique et en association avec les inhibiteurs de SGLT-2.

Conflits d'intérêt : néant.



SCANNEZ ce QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF *et al.*; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
2. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists : a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):140.
3. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists : the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.* 2000;57(4):1408-11.
4. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD : A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(5):658-66.
5. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade : Finerenone. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1:S47-S53.
6. Fujii W, Shibata S. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Preventing Chronic Kidney Disease Progression : Current Evidence and Future Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7719.
7. 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.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B *et al.*; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
9. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide 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;34(31):2453-63.
10. 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;383(23):2219-29.
11. 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;385(24):2252-63.
12. 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;43(6):474-84.
13. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
14. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, Pantalone KM, Wanner C, Hamacher S *et al.* Design and rationale of FINE-REAL : A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications.* 2023;37(4):108411.

Travail reçu le 1^{er} juin 2023 ; accepté dans sa version définitive le 13 juin 2023

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. VANWIELENDAELE

Hôpital Erasme

Service de Néphrologie

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : maxime.vanwielendaele@hubruxelles.be