

Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes

*Rajiv Agarwal, Jennifer B. Green, Hidde J.L. Heerspink, Johannes F.E. Mann, Janet B. McGill, Amy K. Mottl, Julio Rosenstock, Peter Rossing, Muthiah Vaduganathan, Meike Brinker, Robert Edfors, Na Li, Markus F. Scheerer, Charlie Scott, and Masaomi Nangaku, for the CONFIDENCE Investigators**

The New England Journal of Medicine. 2025 Aug 7; 393(6):533-543.

DOI : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2410659> Epub 2025 Jun 5.

PMID: 40470996

Mots-clés : *Néphropathie diabétique - Néphroprotection – Inhibiteurs de SGLT2 – Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes non stéroïdiens - Protéinurie*

Introduction

L'étude CONFIDENCE, publiée en 2025 dans le New England Journal of Medicine, évalue l'effet d'une association thérapeutique simultanée de finérénone et d'empagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2, déjà traités par inhibiteur du système rénine-angiotensine. Les études précédentes suggéraient que ces deux molécules pourraient avoir un effet additif sur la baisse de l'albuminurie. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de cette association et sa sécurité lors d'une prescription simultanée.

Méthodes

Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé. Les patients inclus devaient être diabétiques de type 2 (exclusion des diabétiques de type 1), avec un DFG compris entre 30 et 90 ml/min, et un rapport albuminurie/créatininurie compris entre 200 et 5000 mg/g.

Les patients inclus étaient répartis en trois bras : finérénone seule (10 ou 20 mg par jour selon le DFG), empagliflozine seule (10 mg par jour), ou les deux en combinaison. Ils recevaient le traitement pendant 180 jours puis arrêtaient.

Le critère principal était la variation relative du rapport albuminurie/créatininurie (UACR) entre J0 et J180.

Les critères secondaires étaient la variation relative du rapport albuminurie/créatininurie entre J180 et 30 jours après l'arrêt du traitement, entre J0 et 30 jours après l'arrêt du traitement, et la répartition selon des limites prédéfinies.

La sécurité a été évaluée sur des critères prédéfinis (IRA, kaliémie, DFG, hypotension, acidocétose, infections génitales mycotiques, etc.).

Résultats

Au total, 800 patients ont été inclus de manière équilibrée entre les 3 groupes. Les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables, avec un DFG moyen à 54.2 ± 17.1 ml per minute per 1.73 m^2 , et un rapport albuminurie/créatininurie médian à 579 mg/g.

À 180 jours, la combinaison finérénone + empagliflozine a permis de réduire le rapport UACR de 30% à J15, 40% à J90 et 52% à J180. En comparaison avec les traitements seuls, la combinaison a permis une réduction de 32 % de plus qu'avec l'empagliflozine seule (rapport des moyennes ajustés par rapport à la valeur de base : 0,68 ; IC à 95 % : 0,59 à 0,79 ; $P < 0,001$), et de 29 % de plus qu'avec la finérénone seule (rapport des moyennes ajustés par rapport à la valeur de base : 0,71 ; IC à 95 % : 0,61 à 0,82 ; $P < 0,001$).

L'arrêt du traitement était suivi d'une augmentation du rapport albuminurie/créatininurie, de 63% dans le groupe ayant la combinaison.

La baisse du DFG observée sous bithérapie était plus importante que sous empagliflozine ou finérénone seule mais transitoire et réversible. Une baisse du DFG supérieure à 30% n'était observée que chez 6,3% des patients sous combinaison finérénone + empagliflozine.

L'augmentation de la kaliémie était de 0,27 mmol/l en moyenne pour le groupe traité par la combinaison finérénone + empagliflozine. L'hyperkaliémie a été légèrement plus fréquente sous finérénone seule.

La réduction des pressions artérielles était de $-7,4$ mmHg sous combinaison finérénone + empagliflozine.

Les événements indésirables graves ou conduisant à l'arrêt du traitement étaient rares et similaires dans les trois groupes.

Points forts

- Essai bien conçu, rigoureux, randomisé, en double aveugle.
- Groupe comparables (équilibrés sur le taux d'utilisation d'inhibiteurs du GLP1 notamment).

- Traitement par inhibiteurs du système rénine angiotensine pris par la quasi-totalité des patients, à la dose maximale tolérée.
- Diversité ethnique de la population incluse.
- Taux élevé de suivi et de complétion, avec 746 patients suivis jusqu'à J210.
- Résultat positif sur un marqueur validé en néphrologie (UACR) et associé à la progression de la maladie rénale chronique. Des méta-analyses ont montré qu'une réduction de 30% de l'albumine réduit de 27% un critère composite rénal (IRCT, doublement de la créatinine, DFG < 15 ml/min).
- Analyse détaillée de la sécurité.

Points faibles

- Suivi court (6 mois)
- Utilisation d'un critère intermédiaire (UACR), pas de données sur le pronostic rénal et cardiovasculaire à long terme.

Conclusion

Chez les patients atteints de MRC et de diabète de type 2, la bithérapie finérénone + empagliflozine entraîne une réduction plus marquée de l'albuminurie que chaque traitement pris isolément. Il est actuellement proposé une stratégie d'introduction échelonnée des traitements antiprotéinuriants. La tolérance est acceptable et encourage la réflexion sur une initiation thérapeutique combinée précoce, en attendant des données sur des critères cliniques de morbi-mortalité.

Aymeric COUTURIER pour la *commission de Néphrologie Clinique* de la SFNDT