

LA FINÉRÉNONE

INTRODUCTION

Le récepteur aux minéralocorticoïdes (MR) est exprimé dans de très nombreux sous-types cellulaires et peut donc être activé par l'aldostérone ou la corticostérone en dehors des cellules où le récepteur est protégé par la 11 bêta HSD2. L'activation du MR dans certaines cellules non épithéliales dont les cellules immunitaires a montré un phénotype inflammatoire et pro-fibrosant. La finérénone fait partie des antagonistes du MR. Sa structure diffère de celle des antagonistes plus anciens tels que la spironolactone ou l'éplérénone puisque cette molécule est non stéroïdienne. Elle diffère également dans sa durée de vie (plus courte) et dans sa distribution entre organes puisqu'elle semble se concentrer moins fortement dans le rein. Elle est plus sélective, n'entraînant pas de gynécomastie.

Les études expérimentales ont montré que cette nouvelle molécule avait des vertus antifibrosantes dans le cœur et dans le rein. Dans des études de phase 2 du programme ARTS (Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study), chez les patients avec insuffisance cardiaque et insuffisance rénale modérée ainsi que chez les patients avec une néphropathie diabétique, il a été montré un effet anti-protéinurique, dose-dépendant ainsi qu'un moins grand risque d'hyperkaliémie qu'avec la spironolactone.

Deux études de phase 3 multicentriques, randomisées, en double aveugle ont donc été mises en place et publiées : l'étude FIDELIO (1) et l'étude FIGARO (2) qui ciblent une population de patients avec une néphropathie diabétique.

L'étude FIDELIO (5734 patients suivis pour une période médiane de 2.6 ans) avait un critère de jugement primaire composite rénal (délai IRT, baisse de 40% du DFG, décès d'origine rénale) et l'étude FIGARO (7437 patients suivis pour une période médiane de 3.4 ans) un critère de jugement primaire composite cardiovasculaire (délai pour décès CV, IDM, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

Les patients inclus dans l'étude FIDELIO avaient un DFGe entre 25 et 60 ml/min/1.73m² et une albuminurie A2 et une rétinopathie diabétique, ou une albuminurie A3 jusque 5000mg/g et un DFGe entre 25 et 75 ml/min/1.73m².

L'étude FIGARO a inclus des patients avec un DFGe entre 25 et 90 ml/min/1.73m² avec une albuminurie A2, ou une albuminurie A3 et une fonction rénale de plus de 60 ml/min/1.73m².

Une kaliémie inférieure à 4.8 mmol/l était nécessaire à l'inclusion avec un blocage RAA optimal (tous les patients étaient sous bloqueurs du SRAA dans les 2 études). Le suivi de la kaliémie se faisait à une semaine, un mois, puis tous les quatre mois dans les deux études.

Les patients différaient légèrement entre les deux études avec des patients moins albuminuriques et avec une meilleure fonction rénale dans l'étude FIGARO (DFGe 44.3 +/- 12.6 versus 67.8 +/- 21.7 ml//min/1.73 m² et ratio albumine/créatinine urinaire médian 852 (446-1634) versus 208 (108-704) mg/g). Les deux études ont été publiées entre 2020 et 2021 et ont montré respectivement une néphroprotection et une cardioprotection chez les patients avec la finérénone par rapport au placebo (composite rénale 0.82 (0.73-0.93) pour FIDELIO, composite cardiovasculaire 0.87 (0.76-0.98) dans FIGARO). Les critères secondaires rénaux n'étaient néanmoins pas exactement similaires dans les deux études au vu des populations différentes. Le risque d'hyperkaliémie était doublé par le traitement avec néanmoins peu d'épisodes nécessitant une hospitalisation ou une interruption du traitement.

Dans la méta-analyse des deux études « poolées » (étude FIDELITY (3)), tous les critères rénaux, y compris la mise en dialyse, étaient améliorés par le traitement. Dans cette étude (13026 patients), le critère composite CV survient chez 12.7% des patients recevant la finérénone et 14.4% des patients sous placebo (HR 0.86 (0.78-0.95), p=0.0018). Le critère composite rénal survient chez 5.5% des patients sous finérénone et 7.1% sous placebo (HR 0.77 (0.67-0.88), p=0.0002). La baisse du niveau de l'UPCR après 4 mois de traitement était de 32% plus importante dans le groupe finérénone que dans le groupe placebo (3).

QUI TRAITER ?

Au vu des résultats positifs des études FIDELIO et FIGARO, la finérénone est considérée comme cardio et néphroprotectrice dans la néphropathie diabétique albuminurique (albuminurie > 30 mg/g ou 30 mg/ 24 heures, stades A2 et A3) chez les patients atteints d'un diabète de type II et bénéficiant d'un blocage maximal du RAA avec une kaliémie inférieure ou égale à 4.8 mmol/l à l'initiation du traitement. Il n'existe pas de preuve de néphroprotection en monothérapie pour la finérénone.

Soulignons que la molécule n'a pas été testée chez les non diabétiques ou les diabétiques de type I. Soulignons également que la molécule n'a pas été testée chez les patients non albuminuriques (A1). A noter également l'exclusion des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (indication à la spironolactone). D'autres études sont en cours actuellement pour élargir les populations incluses.

Dans les deux études, la proportion des patients sous inhibiteur de SGLT2 (gliflozine) était faible (moins de 10 %). Des analyses de sous-groupes suggèrent cependant que l'effet du traitement pourrait être additif et que la combinaison des deux médicaments pourrait diminuer le risque d'hyperkaliémie. Des études sont en cours pour vérifier ces données.

Actuellement, la finirénone pourrait donc être administrée à un patient qui présente une albuminurie persistante (A2 ou A3) malgré un blocage RAA optimal dans le contexte d'un diabète de type II avec un DFGe entre 25 et 90 ml/min/1.73 m² et une kaliémie inférieure ou égale à 4.8 mmol/l. Les KDIGO la proposent en 2e ligne après l'introduction d'inhibiteur de SGLT2 ou si ceux-ci sont contre-indiqués.

En effet, les résultats publiés à ce jour plaident pour un effet néphroprotecteur plus important des iSGLT2 que la finirénone. Les critères de remboursement peuvent différer d'un pays à l'autre, notamment quant au remboursement de la combinaison gliflozine et finirénone.

QUAND COMMENCER ? QUAND ARRÊTER ?

Les études ont été menées chez les patients avec un DFGe entre 25 et 90 ml/min/1.73m². Tous les patients présentaient une albuminurie de grade A2 ou A3. Les patients non albuminuriques (A1) ne devraient donc pas bénéficier de ce traitement.

Ce traitement est également à initier uniquement chez les patients avec une kaliémie < 4. 8 mmol/l selon les études (hyperkaliémie grave chez 1.1% du groupe finirénone et arrêt définitif pour hyperkaliémie chez 1.7% des patients dans l'étude FIDELITY). Les patients doivent être volontaires pour un suivi de la kaliémie comme dans les études, c'est-à-dire à un mois après le début du traitement puis tous les quatre mois au minimum.

La dose de finirénone est adaptée en fonction du DFG (20 mg au-dessus de 60 ml/min/1.73 m² et 10 mg entre 25 et 60 ml/min/1.73 m²).

La dose est à adapter en fonction de l'évolution de la kaliémie : pour une kaliémie entre 4.9 et 5.5, la dose est maintenue. Pour une kaliémie >5.5, la finirénone est interrompue jusqu'à la baisse du potassium. La reprise du traitement est à considérer si la kaliémie revient de façon stable < 5 mmol, le cas échéant avec une dose diminuée. Le traitement devrait être interrompu dès 15 ml/min/1.73 m² de clairance.

Source du document

Rédactrice : **Pr Sophie DE SEIGNEUX**

Validation : **Dr Jacques FOURCADE, Dr Valentine GILLION, Dr Alice CORTHIER, Pr Vincent AUDARD** pour la Commission Néphrologie clinique de la SFNDT

Date de publication : **Décembre 2023.**

Références

1. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes.

Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators.

N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.

2. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes.

Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators.

N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263.

3. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis.

Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators.

Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484