

Gliflozines et finérénone: quelles perspectives pour leur association?

Pr JEAN-CHRISTOPHE PHILIPS^a et Pr RÉGIS P. RADERMECKER^{a,b}

Rev Med Suisse 2023; 19: 1503-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.838.1503

La maladie rénale chronique (MRC) est une complication fréquente liée à diverses pathologies dont le diabète. La dégradation progressive de la fonction rénale est responsable d'un risque accru de présenter des maladies cardiovasculaires. Son évolution terminale avec le recours vital à la dialyse reste un fardeau majeur pour les personnes qui en souffrent ainsi que pour la société compte tenu du coût qui en résulte. Récemment, deux classes médicamenteuses ont démontré des avantages significatifs en termes de protection cardiorénale: les inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines) et la finérénone, un antagoniste sélectif non stéroïdien des récepteurs de l'aldostérone. Compte tenu de mécanismes d'action différents, leur combinaison semble logique et prometteuse sur la base de plusieurs analyses exploratoires.

Gliflozins and finerenone: what are the prospects for their combination?

Chronic kidney disease is a common complication of diabetes. Progressive deterioration of renal function is responsible for an increased risk of cardiovascular diseases. The end-stage renal disease with the vital recourse to dialysis sessions remains a major burden for the patients as well as for the society given the major cost of this treatment. Recently, two classes of drugs have demonstrated significant benefits in terms of cardio-renal protection: SGLT2 inhibitors (gliflozins) and finerenone, a selective nonsteroidal mineralo-receptor antagonist. Given their different mechanisms of action, a combination of the two pharmacological classes seems logical and promising based on a number of exploratory current analyses and considerations.

INTRODUCTION

En dépit des progrès réalisés pour sa prise en charge, le diabète de type 2 (DT2) reste associé à une morbidité importante, essentiellement liée à ses complications cardiovasculaires (CV) et rénales. L'avènement des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), tout d'abord en diabétologie puis en néphrologie et en cardiologie, amena un réel progrès dans la prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC), qu'elle soit d'origine diabétique ou non.^{1,2} L'avènement de la finérénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, laisse entrevoir également de belles perspectives dans la réduction

de la morbidité cardiorénale. Les résultats des principaux essais cliniques avec ces deux classes pharmacologiques sont brièvement rappelés dans le présent article.

Il nous a semblé légitime de se demander si l'association de deux classes pharmacologiques aux mécanismes d'actions différents mais aux résultats encourageants dans les deux cas, en particulier dans le DT2, pourrait encore renforcer la protection cardiorénale.

MÉCANISMES D'ACTION

Les inhibiteurs du SGLT2 sont aussi appelés gliflozines en raison du suffixe terminal de leur dénomination commune internationale. Leur mécanisme d'action original, désormais bien connu, passe par une inhibition d'un cotransporteur de réabsorption du glucose et du sodium dans le tube contourné proximal rénal, nommé SGLT2.

Les gliflozines réduisent les glycémies à jeun et postprandiale en diminuant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Elles entraînent donc une glycosurie, ce qui constitue une perte énergétique et aboutit, *in fine*, à une perte de poids. Autant les mécanismes antidiabétiques sont bien compris, autant ceux expliquant leurs propriétés cardio- et rénoprotectrices restent complexes et imparfaitement élucidés.³

La finérénone est un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), plus sélectif que la spironolactone et plus puissant que l'éplérénone. Les effets bénéfiques de la finérénone au niveau rénal sont le plus souvent expliqués par un effet natriurétique classique, auquel s'ajoute un effet antiinflammatoire et/ou antifibrotique. Vu la sélectivité de la finérénone pour son récepteur, cet agent pharmacologique engendre moins d'effets secondaires de type gynécomastie. En outre, bien qu'elle doive être surveillée, l'hyperkaliémie semble moins prononcée qu'avec les autres antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes. Alors que les autres antagonistes appartiennent à la classe dite des stéroïdes, la finérénone, quant à elle, appartient à la classe des dihydropyridines en raison de sa structure chimique (composé organique de la pyridine).⁴

DONNÉES SUR LA PROTECTION CARDIORÉNALE Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)

Les gliflozines sont une classe médicamenteuse efficace dans le traitement du DT2. Ces médicaments, en parallèle à leur

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique, ^bService de pharmacologie clinique, Centre interdisciplinaire de recherche sur le médicament, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique
jcphilips@chuliege.be | regis.radermecker@chuliege.be

action favorable antihyperglycémique, se caractérisent par ailleurs par une protection CV et rénale et ce, indépendamment de l'amélioration du contrôle glycémique.

Les différents essais avec cette famille médicamenteuse (à l'exception de l'ertugliflozine) ont démontré une réduction significative des événements CV majeurs (mortalité CV, infarctus non fatals et AVC non fatals) par rapport au placebo, de l'ordre de 15% en moyenne, chez des personnes avec un DT2 en prévention CV secondaire.

Il en est de même pour la protection rénale, avec une réduction significative des événements rénaux de l'ordre de 40% en moyenne avec les gliflozines par rapport au placebo. Ceci est également valable pour des personnes présentant un taux de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² (diabétiques ou non).⁵

L'intérêt de cette famille médicamenteuse, en particulier chez les personnes avec DT2 et MRC modérée ou sévère, relève actuellement de l'évidence qui s'inscrit dans la médecine factuelle.

Finirénone

Cette molécule a déjà fait l'objet d'un article dans la *Revue Médicale Suisse* en 2022.⁶ Deux grands essais publiés dans le *New England Journal of Medicine* ont validé l'utilité de la finirénone dans la protection cardiorénale.^{7,8} Les participants à ces essais sont des sujets adultes, diabétiques de type 2, sans insuffisance cardiaque symptomatique, déjà traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et présentant différents degrés de MRC, tout en ayant une kaliémie à l'inclusion inférieure ou égale à 4,8 mmol/l.

L'étude FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) a inclus 2833 patients dans le bras finirénone et 2841 dans le bras placebo. Le critère de jugement primaire était un critère composite rénal: déclin du débit de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 40%, insuffisance rénale terminale et mort d'une cause rénale.⁷ Après un suivi médian de 2,6 ans, l'incidence du critère composite primaire était significativement plus faible dans le groupe finirénone (-17,8%) que dans le groupe placebo. La diminution de la protéinurie était rapidement (dès 4 mois de suivi) plus importante dans le groupe finirénone. Plusieurs analyses prédéfinies de FIDELIO démontrent que l'efficacité de la finirénone persiste dans différents sous-groupes.⁶

Le critère de jugement primaire de l'étude FIGARO (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) était un critère composite de type CV: mortalité CV, infarctus non fatal, AVC non fatal et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.⁸ Les événements rénaux étaient, cette fois, un critère de jugement secondaire. Le risque rénal des patients dans FIGARO était globalement moindre que dans FIDELIO. Lors d'un suivi médian de 3,4 ans, les risques de morbidité et mortalité CV ont été réduits significativement de 13% dans le groupe finirénone (n = 3686) par rapport au groupe placebo (n = 3666). Le bénéfice en faveur

de la finirénone était fortement lié à la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (malgré l'exclusion de patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite lors de l'inclusion). Sur le plan rénal, l'effet de la finirénone sur l'albuminurie à 4 mois était significatif (- 32%). Les conclusions en termes de sécurité d'emploi étaient les mêmes que dans FIDELIO-DKD, avec plus d'épisodes d'hyperkaliémie sous finirénone que sous placebo (10,8 versus 5,3%).

Une analyse couplée de FIGARO et FIDELIO-DKD, dénommée FIDELITY, démontre que la finirénone est une option efficace pour la protection cardiorénale chez les personnes diabétiques de type 2 présentant une MRC modérée à sévère (**tableau 1**).⁹

Combinaison des deux familles médicamenteuses

Le fait de proposer une combinaison plutôt qu'une compétition entre ces deux familles médicamenteuses paraît sensé. En effet, trois éléments sont en faveur de cette combinaison: des mécanismes d'action complémentaires, des effets bénéfiques indépendants et possiblement additionnels ainsi qu'une sécurité adéquate. La diminution de l'hyperfiltration glomérulaire ainsi que les effets directs sur les fonctions cellulaires et métaboliques des gliflozines s'ajoutent aux réductions de l'inflammation et de la fibrose liées à l'utilisation de la finirénone. Les bénéfices cardiorénaux des gliflozines sont aussi décrits chez les personnes avec une MRC ou une insuffisance cardiaque traitées par un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. Dans les études FIDELIO-DKD et FIGARO, les bénéfices de la finirénone sont aussi décrits chez les patients prenant une gliflozine dans le cadre de leur traitement antidiabétique. Enfin, les gliflozines pourraient réduire le risque d'hyperkaliémie sévère liée à la prise de finirénone.¹⁰

Une étude expérimentale réalisée avec un modèle d'atteinte multi-organes induite par une hypertension chez des rats, s'est intéressée à la combinaison de finirénone et d'empagliflozine. Cette association confère une protection cardiorénale apparemment liée aux mécanismes d'action complémentaires indépendants des deux familles médicamenteuses. Différents paramètres tels que la protéinurie, la pression artérielle, la créatininémie et l'uricémie étaient améliorées avec cette combinaison. Des analyses histologiques de tissus

TABLEAU 1 Résultats de l'étude FIDELITY (finirénone avec ou sans gliflozine)

CV: cardiovasculaire; HR: hazard ratio; IC: intervalle de confiance.

	Critères composites CV HR (IC 95%)	Critères composites rénaux HR (IC 95%)
Résultats globaux	0,86 (0,78-0,95); p = 0,0018	0,77 (0,67-0,88); p = 0,0002
Sujets prenant une gliflozine à l'inclusion	0,69 (0,41-1,07)	0,42 (0,18-1,08)
Sujets ne prenant pas de gliflozine à l'inclusion	0,87 (0,79-0,96) P _{interaction} : 0,46	0,80 (0,69-0,92) P _{interaction} : 0,29

(Adapté de réf.¹³).

cardiaque et rénal indiquaient moins de lésions visibles au sein de ces deux organes après administration combinée.¹¹

Compte tenu de l'absence à l'heure actuelle d'étude prospective destinée à démontrer l'utilité ou non de cette combinaison thérapeutique, différentes méta-analyses se sont intéressées aux données disponibles chez les patients traités par gliflozine et/ou finérénone. Elles se sont surtout intéressées à la comparaison des résultats obtenus respectivement avec chaque famille plutôt que des données solides sur la combinaison des deux. Elles y décrivent majoritairement un avantage cardio-rénal en faveur des gliflozines par rapport à la finérénone, mais ces analyses insistent aussi sur l'intérêt d'étudier spécifiquement la combinaison des deux classes pharmacologiques dans un futur proche.¹²

Une analyse prédéfinie de FIDELITY (combinant les résultats de FIDELIO-DKD et FIGARO) s'est intéressée aux résultats obtenus chez les patients qui ont reçu, au cours du suivi de ces deux études, la combinaison finérénone plus gliflozine.¹³ Dans ces deux études, 877 patients recevaient une gliflozine au départ et 1113 (8,5% de la population totale) en ont reçu au cours de l'étude. Sur le plan du critère composite CV, par rapport au placebo, la finérénone était associée à une réduction des événements de 13% chez les sujets sans gliflozine versus 33% chez ceux avec gliflozine. Quant au critère composite rénal, celui-ci est réduit de 20% chez les patients sans gliflozine versus 58% si une gliflozine est également comprise dans le traitement (**tableau 1**). Ainsi, la prise de gliflozine associée à la finérénone lors de l'inclusion n'affectait pas négativement (au contraire) la réduction des événements, qu'ils soient CV ou rénaux. Concernant les données relatives à la sécurité d'emploi, on observe une tolérance à la finérénone identique, avec ou sans gliflozine, avec néanmoins une diminution potentiellement importante du nombre d'hyperkaliémies liées à la finérénone en cas de prise préalable d'une gliflozine.

Des informations précieuses devraient être obtenues grâce à l'étude randomisée et contrôlée en double aveugle dénommée CONFIDENCE.¹⁴ Celle-ci s'intéressera à des adultes diabétiques de type 2 avec une MRC de stade 2 à 3 (et un ratio urinaire albumine/créatinine compris entre 300 et 5 000 mg/g) à qui on proposera l'empagliflozine, la finérénone ou la combinaison des deux. L'objectif primaire sera de démontrer que la combinaison est plus efficace dès six mois de prise concomitante des deux médicaments en termes de réduction de l'albuminurie. Les données de sécurité seront évidemment collectées de manière exhaustive.¹⁴

À l'heure actuelle, les indications de la finérénone provenant de l'agence européenne du médicament (European Medicine Agency) n'interdisent pas son utilisation en combinaison avec une gliflozine.

CONCLUSION

L'avènement de médicaments améliorant le pronostic cardio-rénal des patients en général, et de ceux avec un DT2 en particulier, est une avancée majeure dans leur prise en charge. Peu de progrès avaient été réalisés dans ce domaine durant de nombreuses années, plus particulièrement depuis la

démonstration de l'efficacité des bloqueurs du système rénine-angiotensine. Dans ce contexte, il est sans doute utile de rappeler que les études réalisées, tant avec les gliflozines qu'avec la finérénone, ont été menées chez des patients déjà traités avec des doses maximales tolérées d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ainsi, l'efficacité complémentaire de l'ajout, soit d'une gliflozine, soit de la finérénone, a été clairement démontrée.

Il nous a donc semblé légitime de se demander si la combinaison de la finérénone à une gliflozine chez des patients à (haut) risque de complications apportait une protection cardiorénale renforcée. Il convient néanmoins de rester critique et prudent. Il existe effectivement des données précliniques animales encourageantes et des interprétations mécanistiques potentiellement séduisantes. Les analyses secondaires dans le programme d'investigation clinique FIDELITY suggèrent également une possible potentialisation des effets protecteurs avec la combinaison médicamenteuse. Néanmoins, il s'agit d'analyses post-hoc à visée purement exploratoire. La réponse claire à la question de savoir si la combinaison des deux classes médicamenteuses a du sens émergera sans doute de l'étude prospective CONFIDENCE en cours.

Conflit d'intérêts: Les auteurs ont reçu des honoraires pour donner des conférences ou être ponctuellement consultants pour les différentes compagnies commercialisant les gliflozines ou la finérénone. Néanmoins, ils n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article, fruit d'une revue de la littérature.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

La recherche bibliographique s'est basée sur les essais cliniques méthodologiquement bien conçus qui ont semblé pertinents aux auteurs via les mots-clés «SGLT2 inhibitor» et/ou «gliflozin» et/ou «cardiorenal» et/ou «combinaison» et/ou «diabetic kidney disease».

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La protection cardiorénale chez les personnes diabétiques est un enjeu majeur compte tenu de la morbidité qui y est liée.
- La famille des gliflozines offre une protection cardiorénale remarquable et est un traitement indispensable chez de nombreux patients, y compris chez des personnes non diabétiques.
- La finérénone est une molécule récemment mise sur le marché dont les données en termes de protection cardiorénale sont également favorables.
- L'association de ces deux familles médicamenteuses semble prometteuse au vu des données récentes de la littérature.

- 1 Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse*. 2017 Aug;13(571):1421-6.
- 2 Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais contrôlés aux recommandations internationales et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege*. 2021 Mar;76(3):186-94.
- 3 Fonseca-Correa J, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec;8:777861.
- 4 Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int*. 2018 Jun;93(6):1344-55.
- 5 Scheen AJ. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar;19(3):243-56.
- 6 Delanaye P, De Seigneux S. Finirénone : une nouvelle avancée sur le chemin de la néphroprotection. *Rev Med Suisse*. 2022 Aug;18(792):1534-8.
- 7 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec;383(23):2219-29.
- 8 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Dec;385(24):2252-63.
- 9 Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: The FIDELITY pooled analysis. *Eur Hear J*. 2022 Feb;43(6):474-84.
- 10 **Neuen BL, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors and finerenone: one or the other or both? *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jun;37(7):1209-11.
- 11 Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol*. 2021;52(8):642-52.
- 12 *Zhao L, Zhan Z, Ning J, Qiu M. Network Meta-Analysis on the Effects of SGLT2 Inhibitors Versus Finerenone on Cardiorenal Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol*. 2022 Jan;12:751496.
- 13 Rossing P, Anker S, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*. 2022 Dec;45(12):2991-98.
- 14 Green J, Motti A, Bakris G, et al. Design of the COmbination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Mar;38(4):894-903.

* à lire

** à lire absolument