



Impact cardio-rénal de l'inhibition du récepteur minéralocorticoïde chez les patients diabétiques

Dr Michel Vallée MD PhD MSc (épi.)

Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal

Néphrologue, HMR

Membre d'Hypertension Canada

Président de la SSVQ

Faculté de médecine

Université 
de Montréal

 **Hôpital Maisonneuve-Rosemont**
Centre affilié à l'Université de Montréal



Divulgation des conflits d'intérêts possibles par le conférencier

Conférenciers : Dr Michel Vallée

Relations avec des intérêts commerciaux :

Conseils consultatifs, Bureau de conférenciers/honoraires : Janssen, BI, Lilly, BMS, Pfizer, Merck, AZ, Bayer

Subventions/aide à la recherche : Servier, Valencia, Idorsia

Objectifs

- Distinguer les différents types d'antagonistes du récepteur minéralocorticoïde.
- Connaître les bienfaits cardio-rénaux récemment démontrés de l'inhibition du récepteur minéralocorticoïde.
- Savoir assurer le diagnostic, le traitement et le suivi sécuritaire de l'hyperkaliémie.

ÉTUDE DE CAS : Mme ZT– Femme de 57 ans

Question : Comment optimiser sa protection cardiovasculaire et rénale?

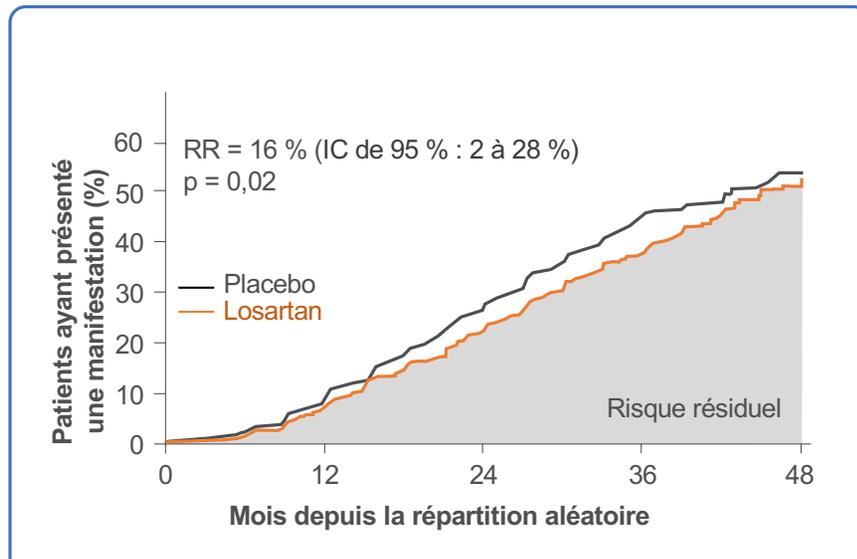
Antécédents médicaux	Médicaments	Examens	Épreuves de laboratoire
<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 2 depuis 15 ans<ul style="list-style-type: none">• Néphropathie, Rétinopathie et neuropathie• Hypertension• Dyslipidémie• IMC 30	<ul style="list-style-type: none">• Périndopril à 8 mg/indapamide à 2,5 mg par jour• Amlodipine à 5 mg par jour• Atorvastatine à 20 mg au coucher• Metformine/sitagliptine à libération prolongée à 850/50 mg par jour• Dapagliflozine 10 mg Po die	<ul style="list-style-type: none">• TA : 127/78 mmHg	<ul style="list-style-type: none">• Taux d'HbA_{1c} : 6,4 %• Taux de C-LDL : 1,66 mmol/L• DFG :<ul style="list-style-type: none">• 45 il y a 2 ans• 43 l'an dernier• 41 maintenant• RAC : 28 mg/mmol

La néphropathie diabétique (NDB) est un problème de santé publique majeur

- Atteinte micro vasculaire du DB
- 50% des DB ont une forme d'atteinte rénale
- 50% des nouveaux cas de dialyse = NDB
- La NDB est une glomérulopathie réversible (si prise à temps)
 - Preuves histologiques: séries de greffé pancréatique (DB1) et plusieurs case-report (DB2)
- NDB est grandement diminuée par un traitement intensif, incluant IECA ou ARA + iSGLT2.

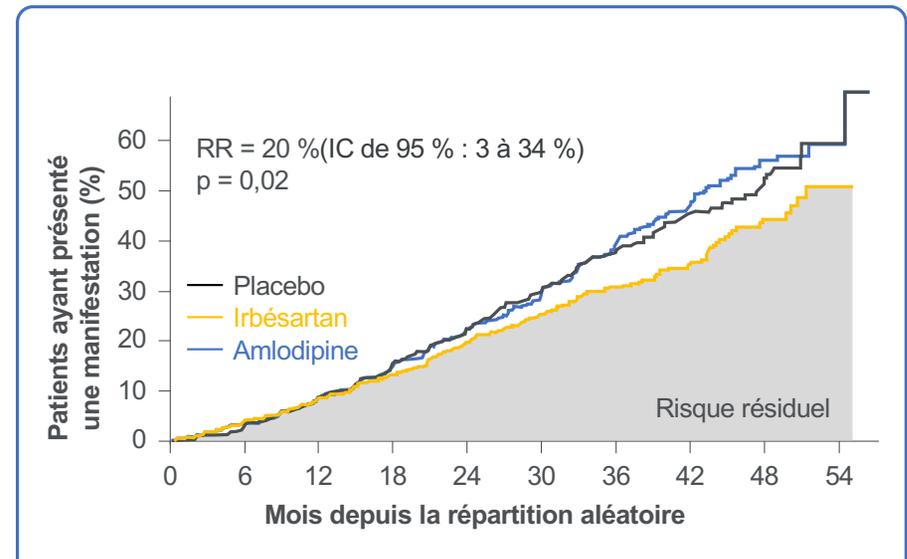
Malgré l'inhibition du SRA, les patients NDB2 sont exposés à un risque élevé de progression de la néphropathie chronique

RENAAL : Le losartan p/r à un placebo¹



Paramètre d'évaluation principal combiné :
 Doublement de la CrS, insuffisance rénale* ou décès

IDNT : L'irbésartan p/r à l'amlodipine p/r à un placebo²



Paramètre d'évaluation principal combiné :
 Doublement de la CrS, insuffisance rénale# ou décès

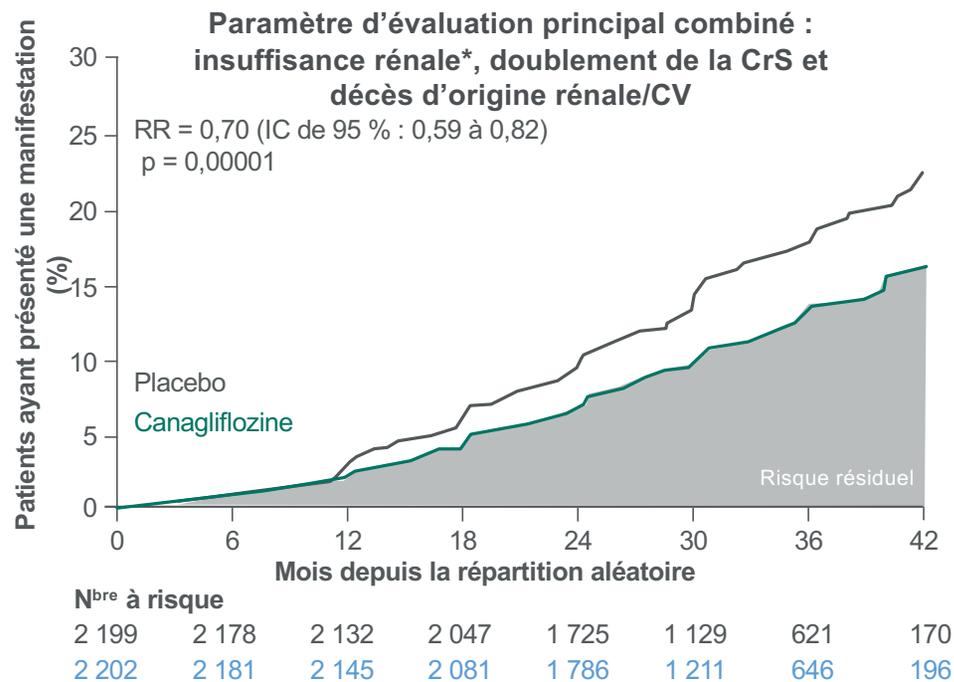
* Insuffisance rénale définie comme le recours à la dialyse à long terme ou à la transplantation rénale

Insuffisance rénale définie comme l'instauration de la dialyse, le recours à la transplantation rénale ou un taux de CrS \geq 6,0 mg/dl (530 μ M/l)

1. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001;345:861–869; 2. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Malgré l'inhibition du SRA et du SGLT2, les patients NDB2 sont exposés à un risque élevé de progression de la néphropathie chronique

CREDESCENCE : Canagliflozine (+ un IECA ou un ARA)¹



* Insuffisance rénale définie comme le recours à la dialyse pendant ≥ 30 jours, le recours à la transplantation rénale ou un TFGe < 15 ml/min/1,73 m² qui persiste pendant ≥ 30 jours.

En plus: Le risque CV chez les patients atteints d'IRC et de DT2 augmente à mesure que le DFGe diminue et que le RACU augmente

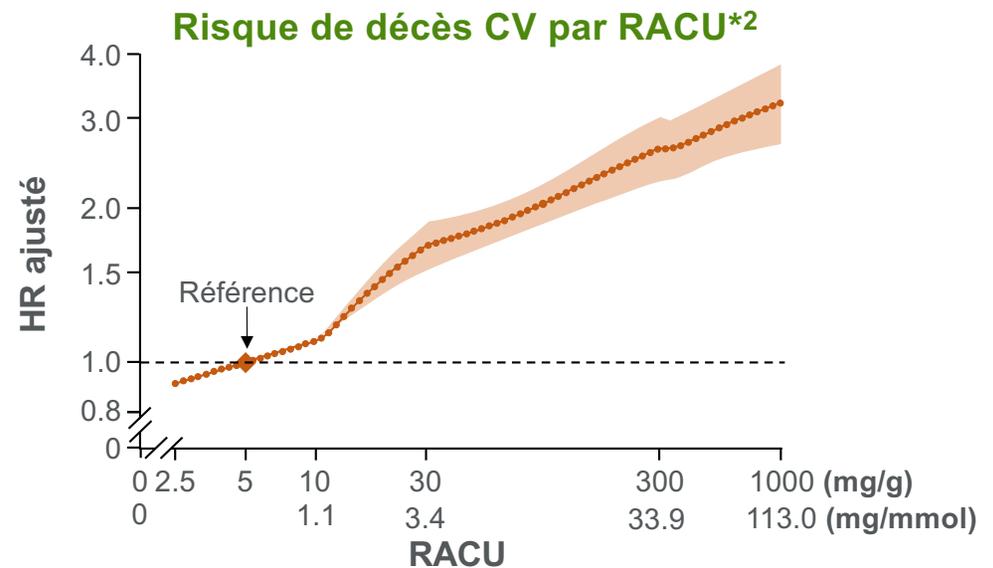
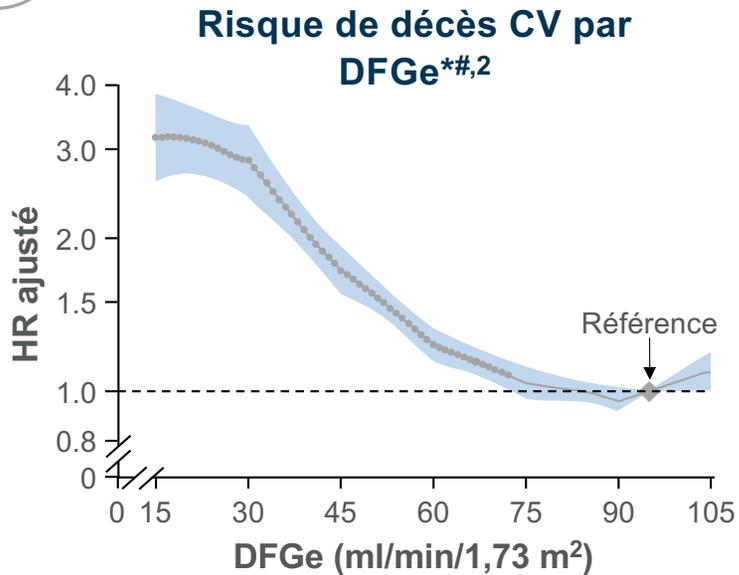


IRC = DFGe < 60 ml/min/1,73 m²
depuis >3 mois¹

et
OU



RACU > 30 mg/g
(>3,4 mg/mmol) depuis >3 mois¹



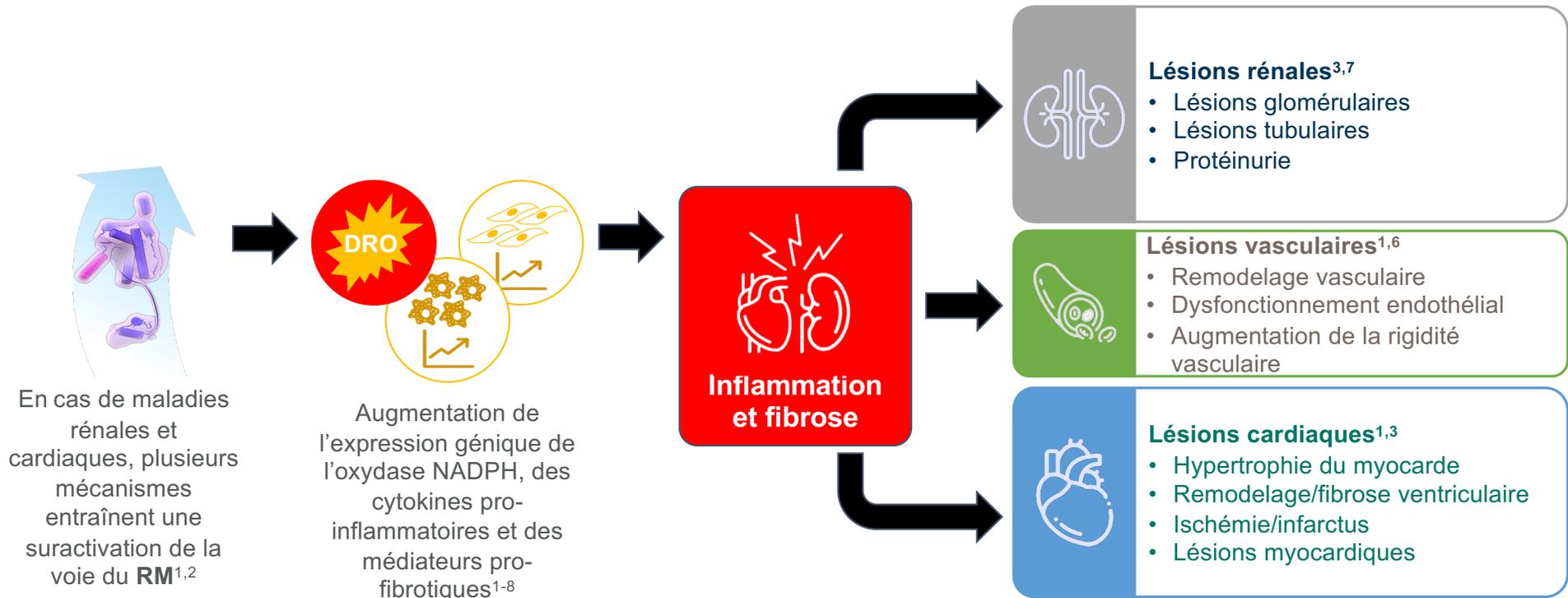
*Ajusté pour l'âge, le sexe, la race ou l'origine ethnique, le tabagisme, la PAS, les antihypertenseurs, le diabète, les concentrations de cholestérol total et HDL et l'albuminurie (UACR ou bandelette réactive) ou le DFGe, selon le cas ; figure adaptée de Matsushita K, *et coll.* 2015

CKD, maladie rénale chronique ; CV, cardiovasculaire ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; HR, rapport de risque ; PAS, tension artérielle systolique ; DT2, diabète de type 2 ; UACR, rapport albumine/créatinine urinaire

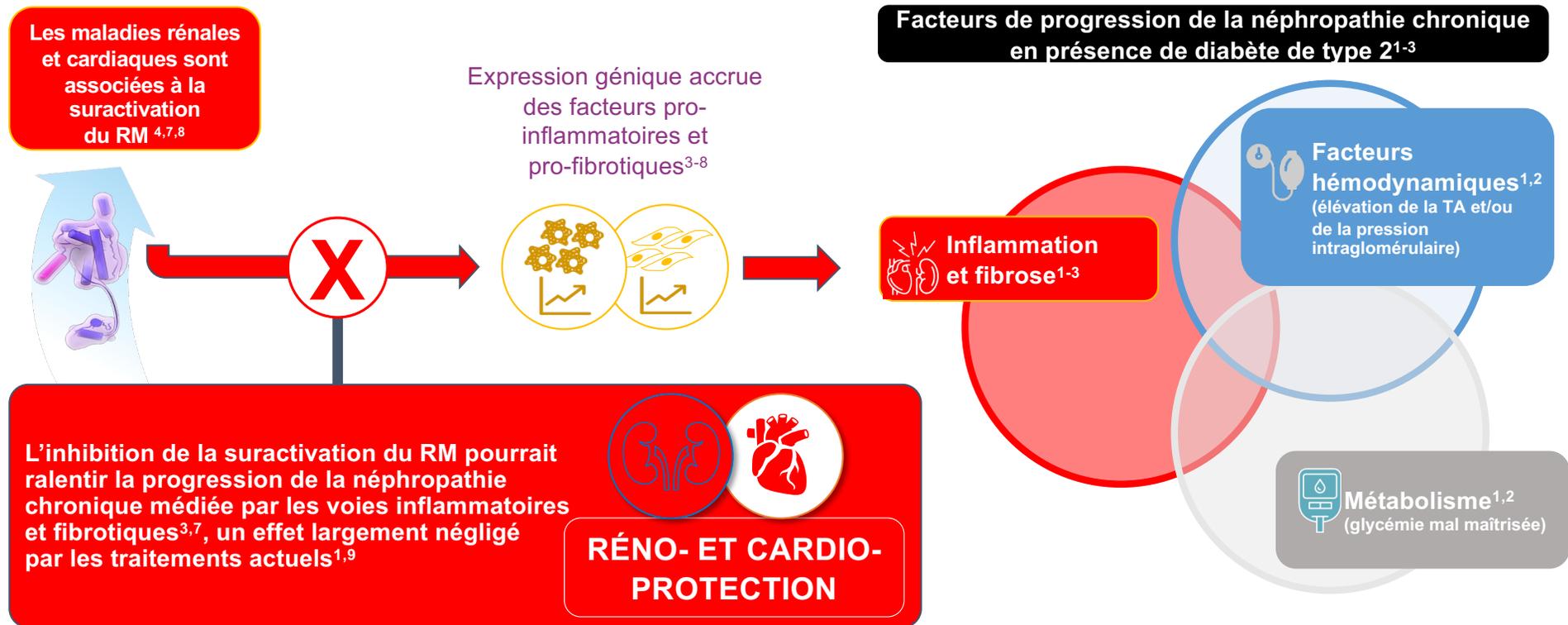
1. Maladie rénale améliorant les résultats mondiaux. *Rein Int* 2013 ;3 :1–150 ; 2. Matsushita K, *et coll. Lancet Diabète Endocrinol* 2015 ;3 :514–525

NDB: Devant les risques résiduels important: il y a un urgent besoin d'autres cibles thérapeutiques pour protéger le cœur et les reins de ces patients.

La suractivation du RM entraîne des lésions rénales et inflammatoires dues à l'inflammation et à la fibrose

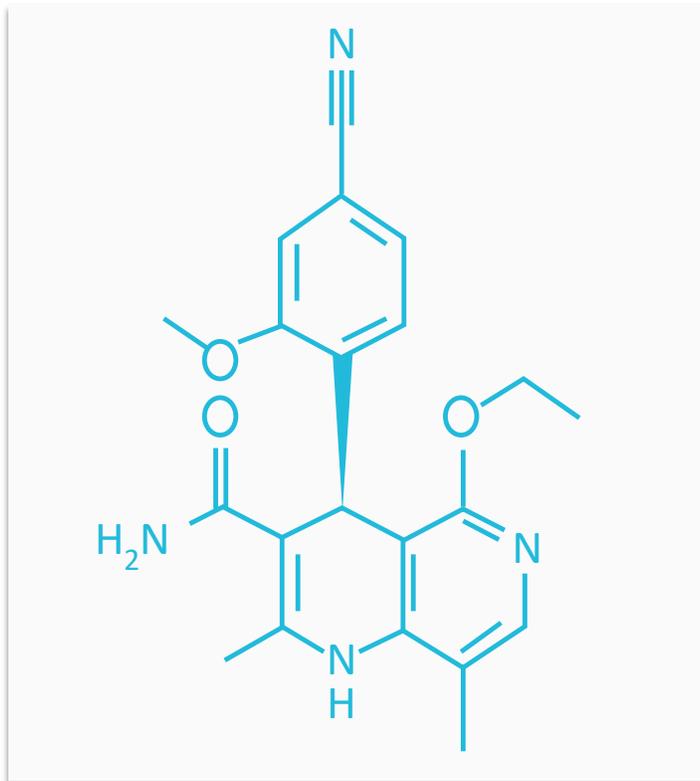


La suractivation du RM, qui contribue à l'inflammation et à la fibrose, est une cible thérapeutique potentielle pour ralentir la progression de la néphropathie chronique



1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. Buonafine M, et al. *Am J Hypertension* 2018;31:1165–1174; 5. Brown NJ. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:459–469; 6. Biwer LA, et al. *Am J Hypertension* 2019;32:123–134; 7. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int* 2019;96:302–319; 8. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305; 9. Alicic RZ, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191

La finérénone est un nouvel antagoniste non stéroïdien et sélectif des récepteurs des minéralocorticoïdes



Molécule volumineuse et non stéroïdienne¹

Sa structure unique permet une interaction sélective et puissante avec le RM et la régulation de l'expression des gènes¹

Présente des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires^{2,3}

RM : récepteur des minéralocorticoïdes

1. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305; 2. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69-78; 3. Grune J, et al. *Hypertension* 2018;71:599-608

La liaison différentielle au RM des ARM stéroïdiens comparativement à la finérénone se traduit par des effets distincts sur l'expression des gènes et des effets cliniques différents

	Antagonistes de l'aldostérone		Finérénone
	 <p>Spironolactone</p>	 <p>Éplérénone</p>	 <p>Finérénone</p>
Propriétés structurales	Plate (stéroïdien)	Plate (stéroïdien)	Volumineuse (non stéroïdien) ^{1,5}
Sélectivité pour le RM	Faible ^{4,10}	Modérée ^{4,10}	Élevée ^{1,2,10}
Effets secondaires sexuels	Oui (gynécomastie) ⁴	Moins que la spironolactone ⁴	Aucun signe dans le cadre des études de phase II ⁷⁻⁹
Hyperkaliémie	Oui ⁴	Oui ⁴	Modérément accrue ^{*,7-9}
Effet sur la tension artérielle	+++	++	+

RM : récepteur des minéralocorticoïdes

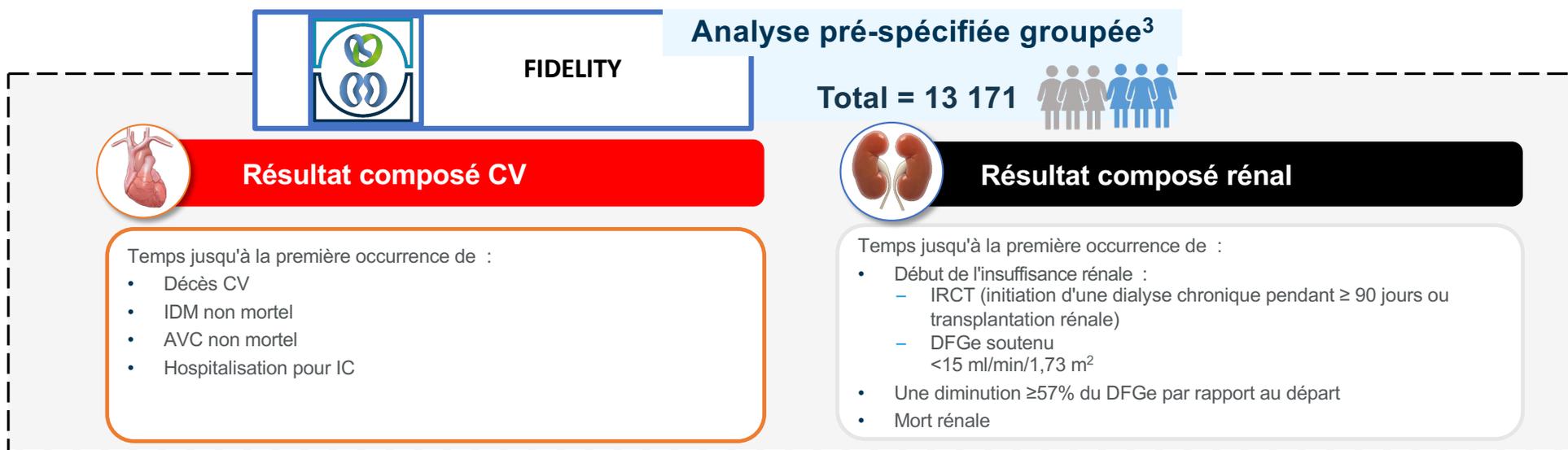
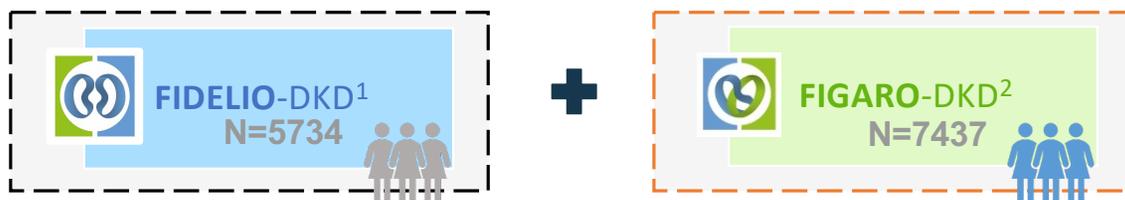
1. Bärfacker L, et al. *ChemMedChem* 2012;7:1385–1403; 2. Pitt B, et al. *Eur J Heart Fail* 2012;14:668–675; 3. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69–78; 4. Sica DA. *Heart Fail Rev* 2005;10:23–29; 5. Amazit L, et al. *J Biol Chem* 2015;290:21876–21889; 6. Kolkhof P, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:417–424; 7. Pitt B, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 8. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015;314:884–894; 9. Filippatos G, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2105–2114; 10. kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:271-305

D'après les données précliniques recueillies dans le cadre du programme de phase II ARTS

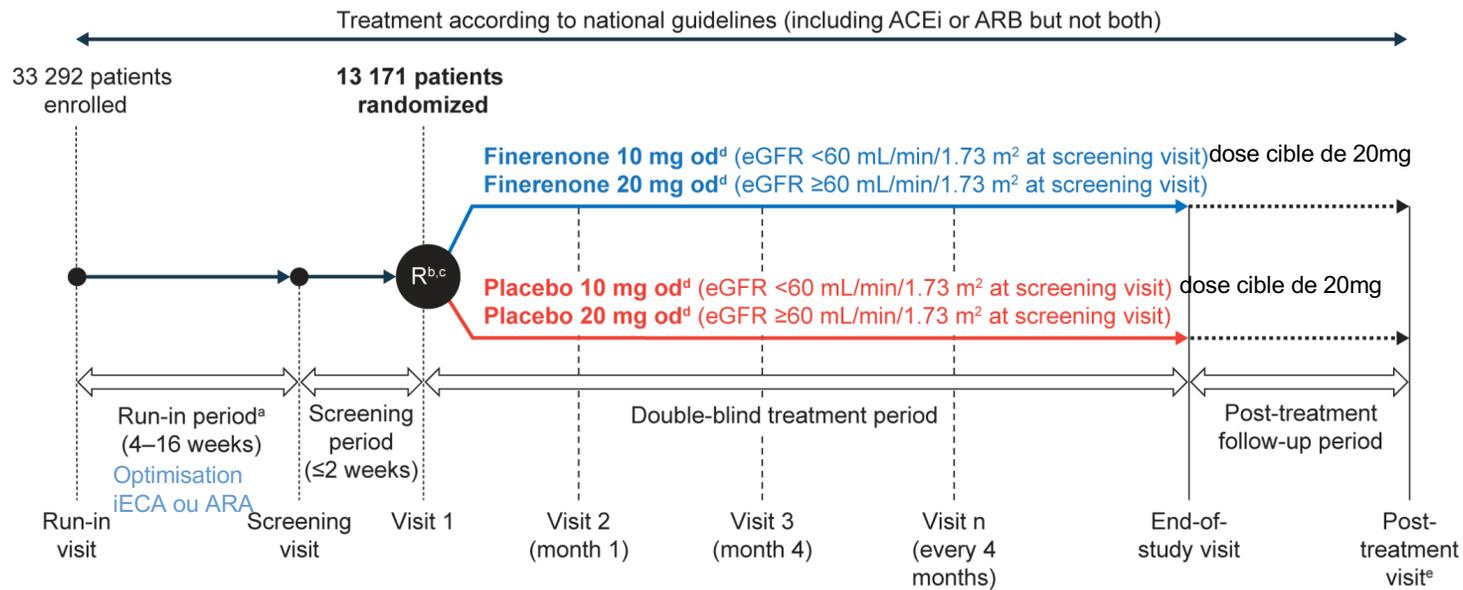
Données cliniques avec finérénone en NDB

FIDELITY :
Une méta-analyse prédéfinie
des données FIDELIO-DKD et
FIGARO-DKD

FIDELITY¹⁻³



FIDELIO-DKD¹ et FIGARO-DKD² avaient des plans d'étude identiques



Suivi médian a été 3,0 ans

^aDans les deux essais, la randomisation a été stratifiée par région (Amérique du Nord, Amérique latine, Europe, Asie ou autre), catégorie DFGe lors de la visite de dépistage (25–<45, 45–<60 ou ≥60 mL/min/1,73 m²), catégorie d'albuminurie lors de la visite de sélection ("modérément élevée" ou "sévèrement élevée"). Dans FIGARO-DKD, la randomisation a également été stratifiée selon les antécédents de MCV (présents ou absents) ; [#]la titration du médicament à l'étude a été encouragée après la visite 2 à condition que [K⁺] était de 4,8 mEq/l ou moins et le DFGe était stable ; la diminution de la dose était autorisée à tout moment après le début du traitement pour des raisons de sécurité ; [‡]4 semaines et 5 jours après la dernière dose du médicament à l'étude

1. Bakris GL, et coll. *Suis J Néphrol* 2019 ;50 :333–344 ; 2. Ruilope LM, et coll. *Suis J Néphrol* 2019 ;50 :345–356 ; 3. Philippe G, et coll. *ESC* 2021 ; résumé 7161

Les patients éligibles dans la méta-analyse pré-spécifiée FIDELITY inclus ceux avec NDB2, traités avec une dose optimisée d'iECA/ARA^{1,2}

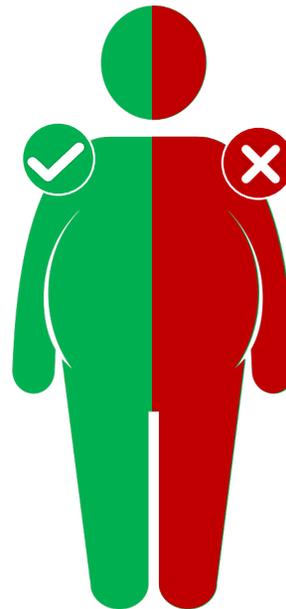
Principaux critères d'inclusion

Âgé ≥ 18 ans avec DT2
avec MAU ou protéinurie,
DFG > 25 (NDB)

Rétinopathie diabétique pour
les patients avec un UACR de
30– < 300 mg/g
(Fidelio-DKD uniquement)*,1

À la dose maximale tolérée de
iECA ou ARA pendant
 ≥ 4 semaines

Sérum $[K^+] \leq 4,8$ mmoles/l
lors de la visite de dépistage



Principaux critères d'exclusion

HFrEF avec NYHA Classe II – IV

Hypertension artérielle non
contrôlée[#]

HbA1c $> 12\%$

Maladie rénale non diabétique, y
compris sténose de l'artère rénale
cliniquement significative

Accident vasculaire cérébral, ICT,
SCA ou HIC[‡]

UACR > 5000 mg/g

*Les patients présentant une albuminurie modérément élevée devaient également avoir une rétinopathie diabétique dans FIDELIO-DKD dans le cadre des critères d'inclusion de l'étude¹, cela n'était pas spécifié dans les critères d'éligibilité de FIGARO-DKD, mais les patients de FIGARO-DKD avaient une rétinopathie diabétique au départ²; [#]PAS moyenne en position assise ≥ 170 mmHg ou PAD moyenne en position assise ≥ 110 mmHg lors de la visite de pré-rentrée, ou PAS moyenne en position assise ≥ 160 mmHg ou PAD moyenne en position assise ≥ 100 mmHg lors de la visite de dépistage^{1,2}; [‡]dans les 30 derniers jours avant la visite de dépistage^{1,2}

1. Ruilope LM, et al. *Suis J Néphrol* 2019 ;50 :345–356 ; 2. Bakris GL, et coll. *N anglais J méd* 2020 ;383 :2219–2229

FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD ont évalué des patients à travers un large spectre de gravité de la NDB



Catégories RACU⁴

		A1 Normal à légèrement augmenté	A2 Modérément augmenté	A3 Gravement augmenté
mg/g		0- $<$ 30	30-300	$>$ 300- \leq 5000
mg/mmol		0- $<$ 3,39	3,39-33,9	$>$ 33,9- \leq 565
Catégories DFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	\geq 90		
	G2	60-89		
	G3a	45-59		
	G3b	30-44		
	G4	15-29		
	G5	$<$ 15		

Catégories RACU⁴

		A1 Normal à légèrement augmenté	A2 Modérément augmenté	A3 Gravement augmenté
mg/g		0- $<$ 30	30-300	$>$ 300- \leq 5000
mg/mmol		0- $<$ 3,39	3,39-33,9	$>$ 33,9- \leq 565
Catégories DFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	\geq 90		
	G2	60-89		
	G3a	45-59		
	G3b	30-44		
	G4	15-29		
	G5	$<$ 15		

Catégories RACU⁴

		A1 Normal à légèrement augmenté	A2 Modérément augmenté	A3 Gravement augmenté
mg/g		0- $<$ 30	30- $<$ 300	300- \leq 5000
mg/mmol		0- $<$ 3,4	3,4- $<$ 33,9	33,9- \leq 565
Catégories DFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	\geq 90		
	G2	60-89		
	G3a	45-59		
	G3b	30-44		
	G4	15-29		
	G5	$<$ 15		

1. KDIGO. *Rein Int* 2020 ; 98 : S1-S115 ; 2. Ruilope LM, et al. *Suis J Néphrol* 2019 50 : 345-356 ; 3. Bakris GL, et al. *Suis J Néphrol* 2019 ;50 :333-344 ; 4. Philippe G, et coll. *ESC* 2021 ; résumé 7161

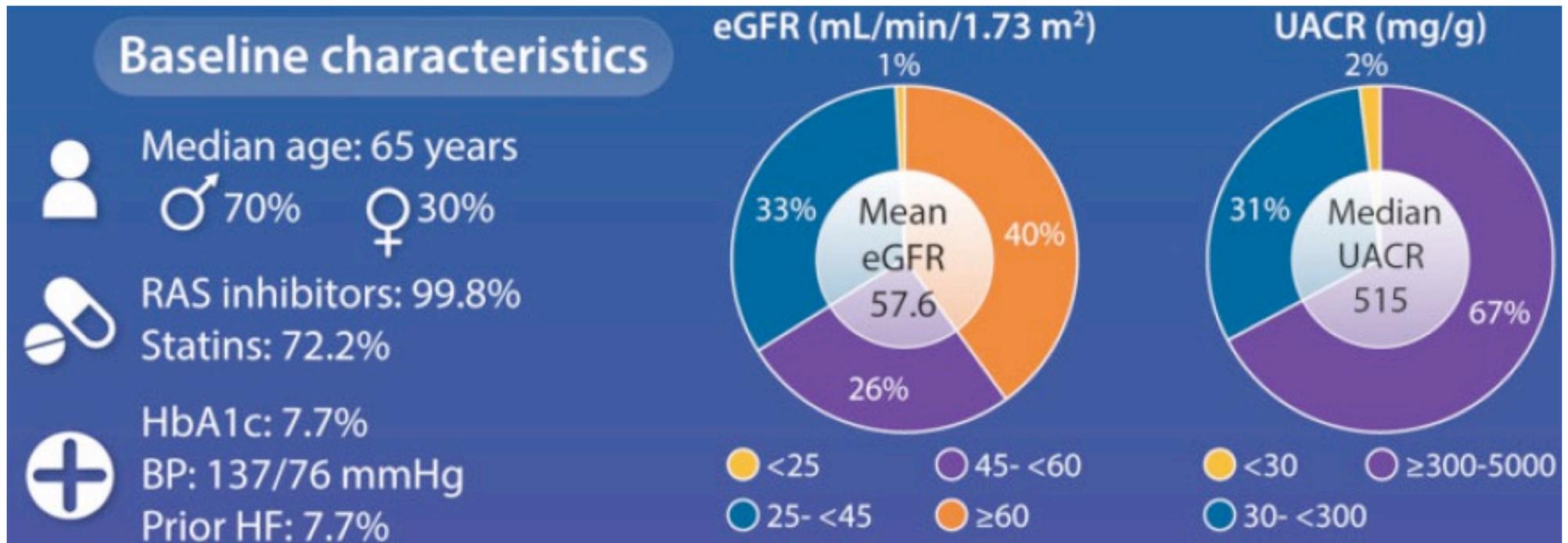
40 % des patients avaient une albuminurie et une fonction rénale préservée (DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²)

DFGe et RACU de base (catégories de risque KDIGO)

			Albuminuria categories, description, and range (mg albumin/g creatinine)			KDIGO risk
			A1 Normal to mildly increased	A2 Moderately increased	A3 Severely increased	
			<30	30–<300	≥ 300	
GFR stages, description, and range (mL/min/1.73 m ²)	G1 High and optimal	≥ 90	13 (<0.1)	198 (1.5)	1108 (8.5)	
	G2 Mild	60–89	51 (0.4)	1043 (8.0)	2780 (21.3)	Low risk
	G3a Mild–moderate	45–59	82 (0.6)	1389 (10.7)	1962 (15.1)	Moderate risk
	G3b Moderate–severe	30–44	68 (0.5)	1230 (9.4)	2206 (16.9)	High risk
	G4 Severe	15–29	16 (0.1)	239 (1.8)	635 (4.9)	Very high risk

**Mortalité
CV
IRC/dialyse**

FIDELITY



FIDELITY : principales caractéristiques de base et médicaments

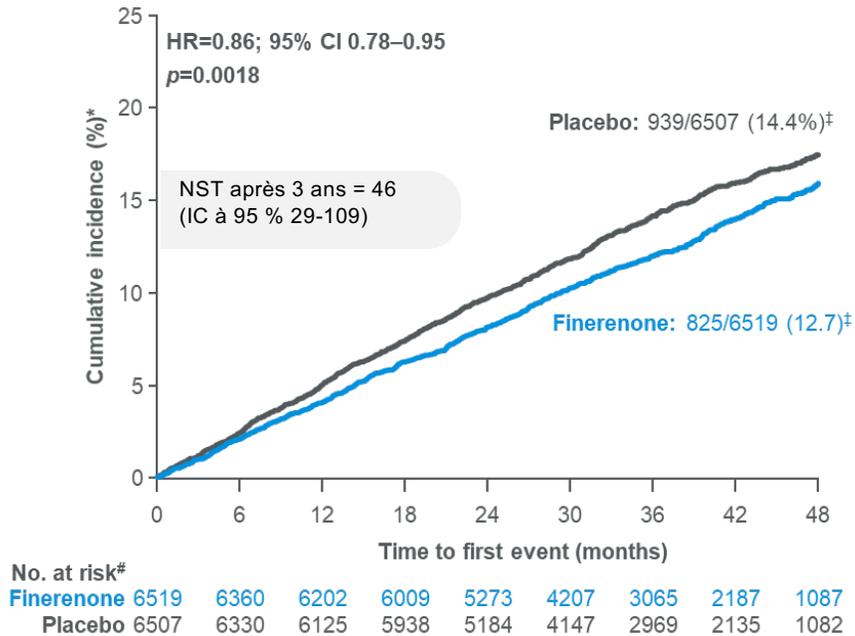
Caractéristiques de base sélectionnées	Total (n=13 026)
Âge	64,8 +/- 9,5
HbA1c, %, moyenne	7.7
TAS/TAD, mmHg	137/76
Durée du DT2, années, moyenne	15.4
Antécédents de maladie CV, n (%)	5935 (46)
Médicaments de base sélectionnés, n (%)	
RASi	13 003 (100)
Insuline	7630 (59)
SGLT-2i	877 (6,7)
GLP-1RA	944 (7.2)

Données cliniques avec finérénone en NDB

FIDELITY: Résultats

FIDELITY: résultats CV

Délai avant décès CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC



Résultat	Finérénone (n = 6519)	Placebo (n=6507)	Risque relatif (IC à 95 %)		p
	n (%)	n (%)			
Résultat du CV composite[§]	825 (12.7)	939 (14.4)	0.86	(0,78–0,95)	0.0018
Décès CV	322 (4.9)	364 (5.6)	0.88	(0,76–1,02)	0.0922
IM non mortel	173 (2.7)	189 (2.8)	0.91	(0,74–1,12)	0.3601
AVC non mortel	198 (3.0)	198 (3.0)	0.99	(0,82–1,21)	0.9460
Hospitalisation pour IC	256 (3.9)	325 (5.0)	0.78	(0,66–0,92)	0.0030

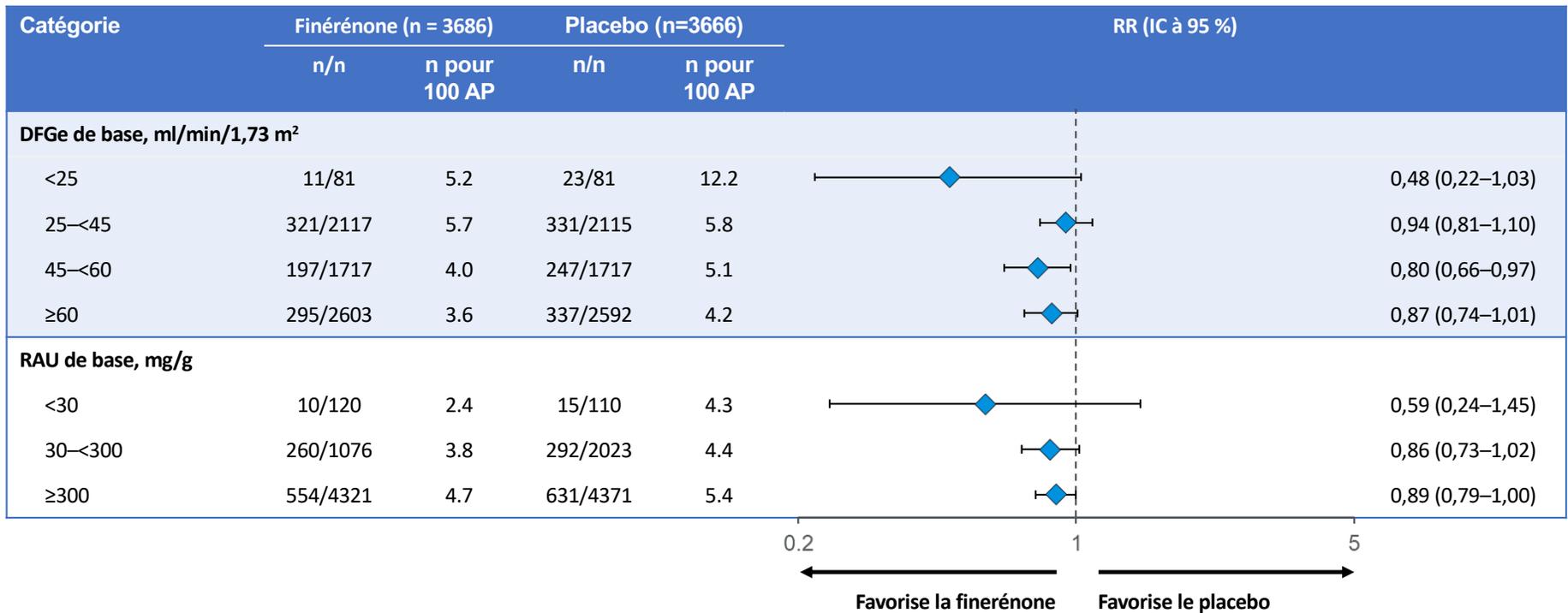
0.5 1 2

← Favorise la finérénone Favorise le placebo →

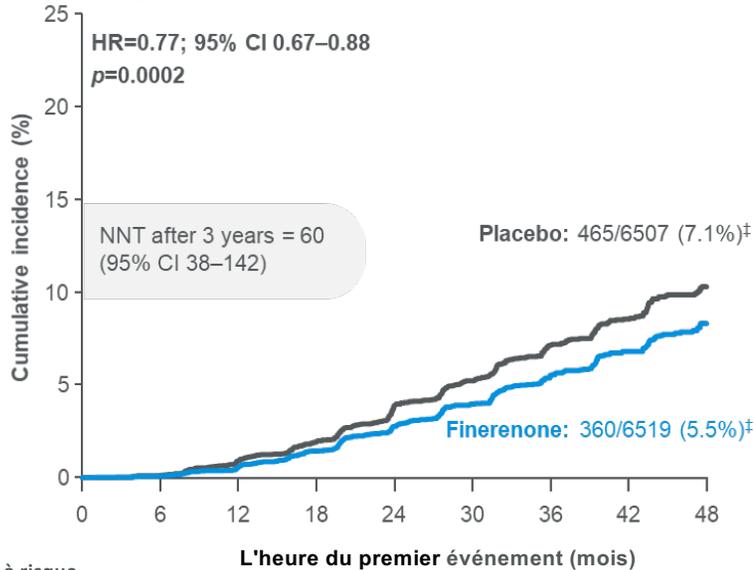
*Incidence cumulée calculée par l'estimateur d'Aalen-Johansen en utilisant les décès dus à d'autres causes comme risque concurrent ; [#]les sujets à risque ont été calculés au début du point temporel ; [‡]nombre de patients avec un événement sur une médiane de 3,0 ans de suivi ; [§]composite du délai jusqu'au premier décès d'origine CV, IDM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC

Philippe G, et coll. ESC 2021 ; résumé 7161

Les effets de la finérénone sur le résultat composé CV étaient cohérents quel que soit le DFGe ou le RACU de base



Délai jusqu'à l'insuffisance rénale,* soutenue# Diminution ≥ 57 % du DFGe par rapport au départ, ou décès rénal‡



Non à risque	Finérénone	6519	6291	6107	5848	5027	3973	2815	2024	959
	Placebo	6507	6292	6071	5815	4949	3932	2798	1988	962

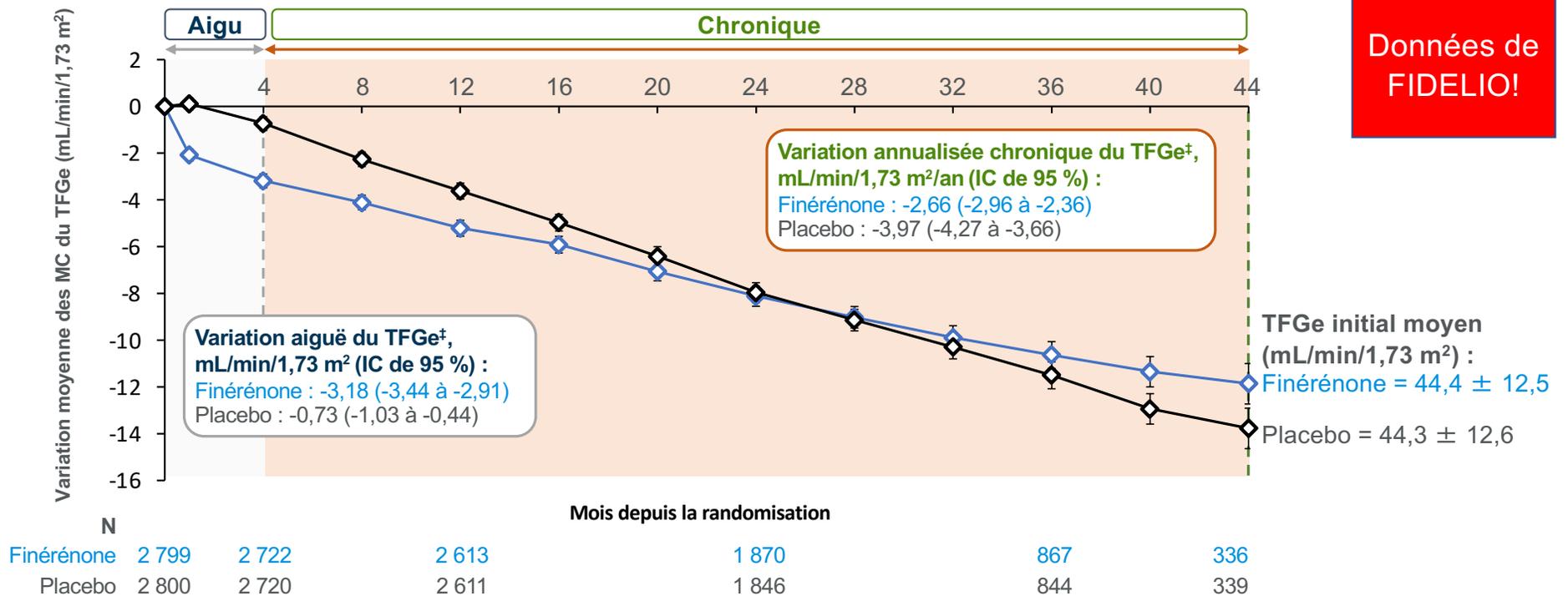
Résultat	Finérénone (n = 6519)	Placebo (n=6507)	RR (IC à 95 %)	p
	n (%)	n (%)		
Résultat composé rénal	360 (5.5)	465 (7.1)	0.77 (0,67–0,88)	0.0002
Insuffisance rénale*	254 (3.9)	297 (4.6)	0.84 (0,71–0,99)	0.039
ESKD	151 (2.3)	188 (2.9)	0.80 (0,64–0,99)	0.040 [¶]
Soutenu [#] diminution du DFGe à <15 ml/min/1,73 m ²	195 (3.0)	237 (3.6)	0.81 (0,67–0,98)	0.026 [¶]
Soutenu [#] Diminution de ≥ 57 % du DFGe par rapport au départ	257 (3.9)	361 (5.5)	0.70 (0,60–0,83)	<0,0001
Mort rénale [‡]	2 (<0,1)	4 (<0,1)	0.53 (0,10–2,91)	0.459



*ESKD ou diminution soutenue du DFGe < 15 ml/min/1,73 m²; [#]confirmé par deux mesures d'eGFR à ≥ 4 semaines d'intervalle ; [‡]les événements ont été classés comme mort rénale si : (1) le patient est décédé ; (2) la KRT n'avait pas été initiée alors qu'elle était cliniquement indiquée ; et (3) il n'y avait aucune autre cause probable de décès ;

[§]numéro des patients avec un événement sur une médiane de 3,0 ans de suivi ; [¶]analyses pour p-v

Dans une analyse exploratoire, la finirénone a eu pour effet une chute du DFGe à court terme (aigu), mais à long terme, elle a eu pour effet de ralentir le déclin du DFGe*



* Modèle d'analyse mixte du TFGe au fil du temps. Ensemble d'analyse intégral. # Variation moyenne des MC du déclin du TFGe, du début de l'étude au mois 4. ‡ Variation moyenne des MC du déclin du TFGe à partir du mois 4 jusqu'à l'arrêt permanent ou la visite de fin d'étude.
 IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé.
 Bakris GL, et al. 2020, N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845

Données cliniques avec finérénone en NDB

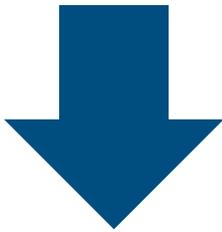
FIDELITY:
Sécurité

Treatment-emergent AEs^a**Number of patients with event (%)**

	Finerenone (n = 6510)	Placebo (n = 6489)
Any AE	5602 (86.1)	5607 (86.4)
AE related to study drug	1206 (18.5)	862 (13.3)
AE leading to treatment discontinuation	414 (6.4)	351 (5.4)
Any serious AE ^b	2060 (31.6)	2186 (33.7)
Serious AE ^b related to study drug	83 (1.3)	61 (0.9)
Serious AE ^b leading to treatment discontinuation	145 (2.2)	154 (2.4)
Investigator-reported hyperkalaemia ^c	912 (14.0)	448 (6.9)
Hyperkalaemia related to study drug	573 (8.8)	249 (3.8)
Permanent discontinuation due to hyperkalaemia	110 (1.7)	38 (0.6)
Serious hyperkalaemia ^b	69 (1.1)	16 (0.2)
Hospitalization due to serious hyperkalaemia	61 (0.9)	10 (0.2)
Fatal hyperkalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator-reported hypokalaemia	70 (1.1)	149 (2.3)
Investigator-reported renal-related AEs		
Acute kidney injury ^d	220 (3.4)	234 (3.6)
Hospitalization due to acute kidney injury ^d	85 (1.3)	86 (1.3)
Treatment discontinuation due to acute kidney injury ^d	14 (0.2)	10 (0.2)
Adverse events affecting $\geq 5\%$ of patients in either group ^d		
Hyperkalaemia	781 (12.0)	382 (5.9)

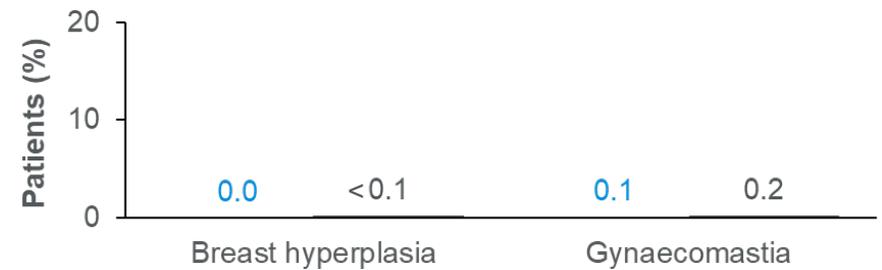
FIDELITY: Sécurité

Effet modeste sur la tension artérielle
systolique

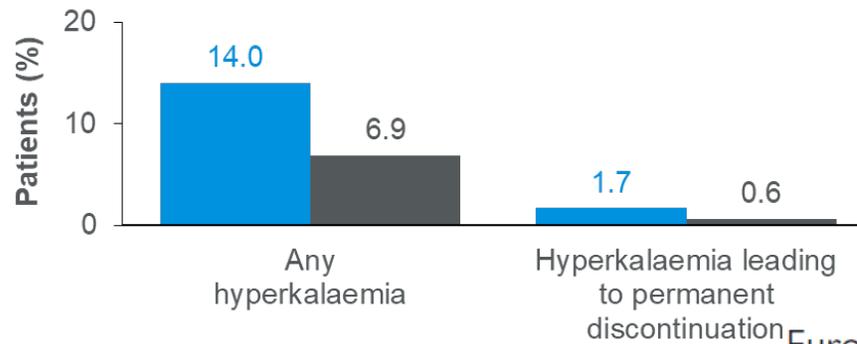


Changement corrigé par
placebo de la TAS
moyenne de
-3,7 mmHg à 4 mois

Pas d'effets secondaires sexuels



Augmentation de l'hyperkaliémie avec un impact
clinique minimal dans l'étude



Finirénone (n = 6510)

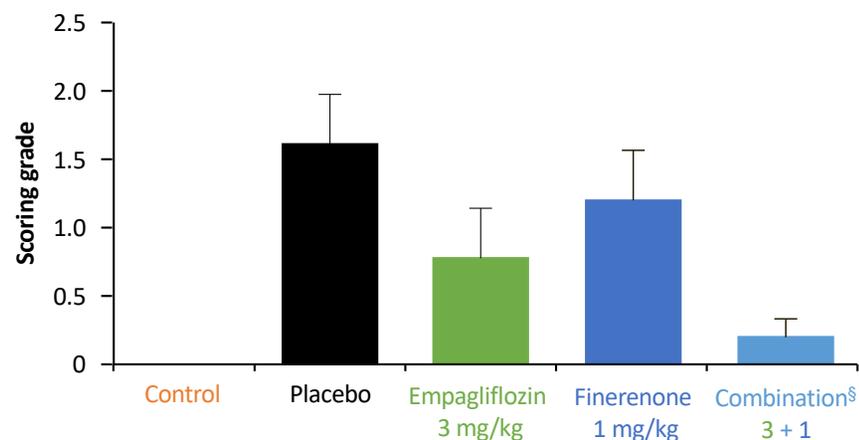
Placebo (n=6489)

Données cliniques avec finérénone en NDB

Finérénone combiné à iSGLT-2 : Analyse sous-groupe pré- spécifiée FIDELITY

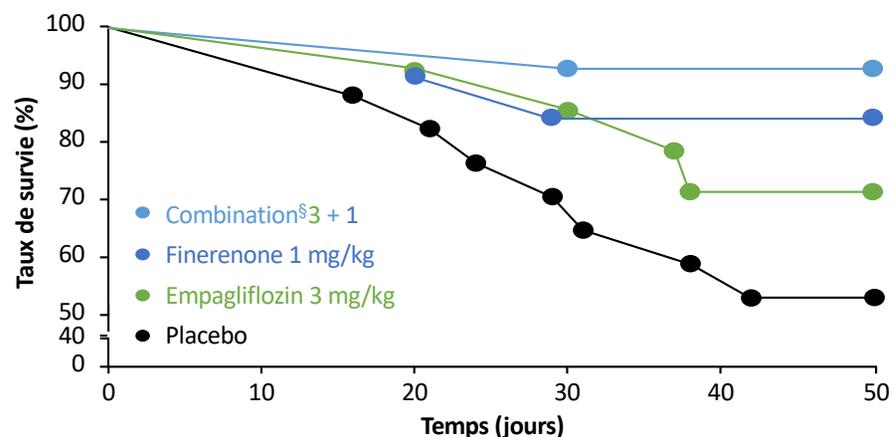
Les données précliniques montrent que la thérapie combinée avec la finérénone et un iSGLT-2 présente des avantages par rapport à la monothérapie*

Fibrose cardiaque#



L'association à faible dose avait tendance à avoir plus d'effets anti-fibrotiques que chaque monothérapie à faible dose.

Survie‡



Plus grand bénéfice de survie observé avec un traitement combiné avec la finérénone et l'empagliflozine.

*CV morbidity and mortality studied in hypertensive, N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester-treated, renin-transgenic (mRen2)27 rats; #cardiac fibrosis determined by Sirius Red/Fast Green staining; ‡proportion of survival defined as the absence of mortality and severe morbidity per group over the course of the study; §combination therapy of finerenone (1 mg/kg) and empagliflozin (3 mg/kg); Data are mean ± SEM

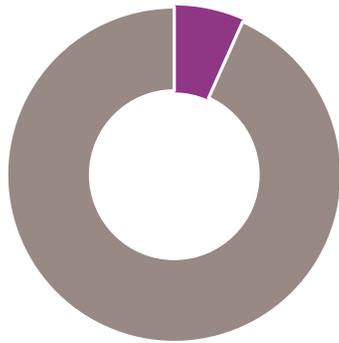
SEM, standard error of the mean

Kolkhof P, et al. *Am J Nephrol*. 2021; doi: 10.1159/000516213

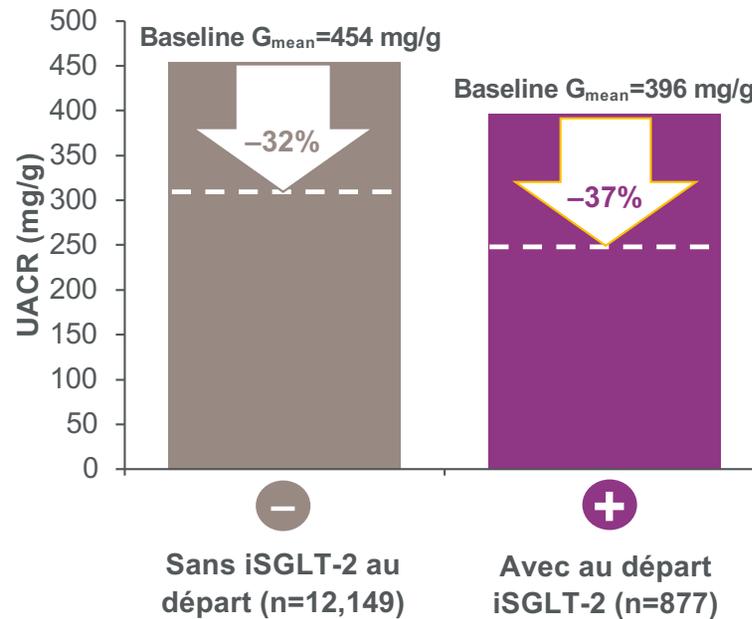
FIDELITY: RACU et l'utilisation d'un iSGLT-2 au départ

Utilisation de l'iSGLT-2 au départ

**877 (6.7%) patients
traités iSGLT-2**



Réduction du RACU (%) avec finérénone vs placebo

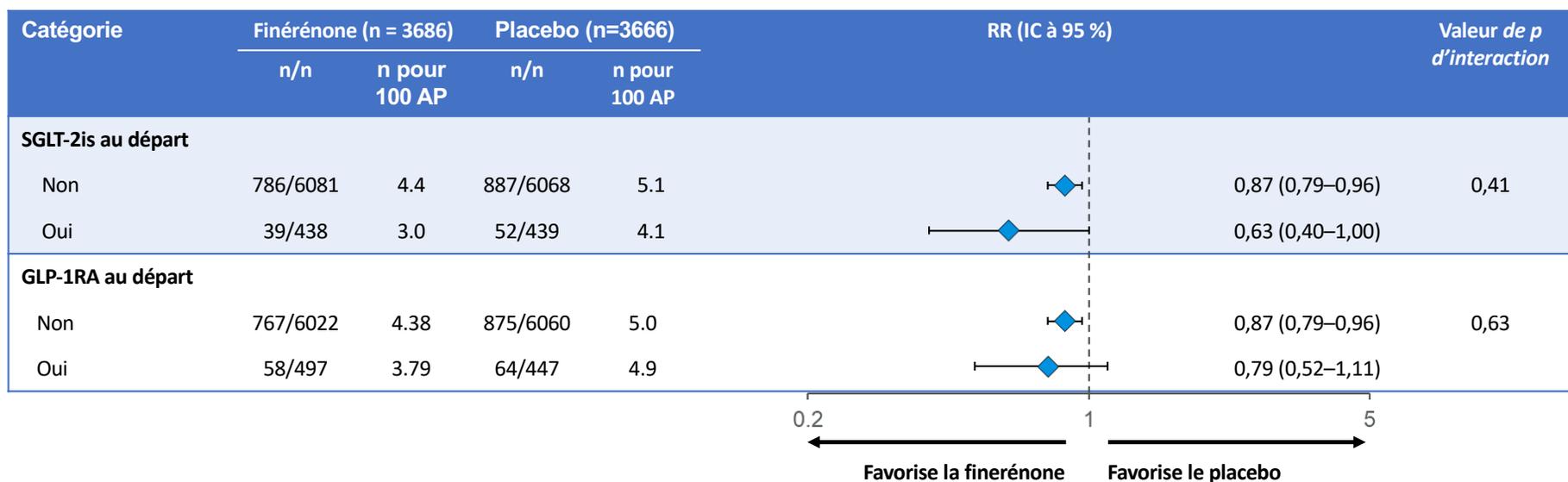


Full analysis set. Mixed model with factors for treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, CV disease history; time, treatment*time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening, and log-transformed baseline value*time as covariates

G_{mean} , geometric mean

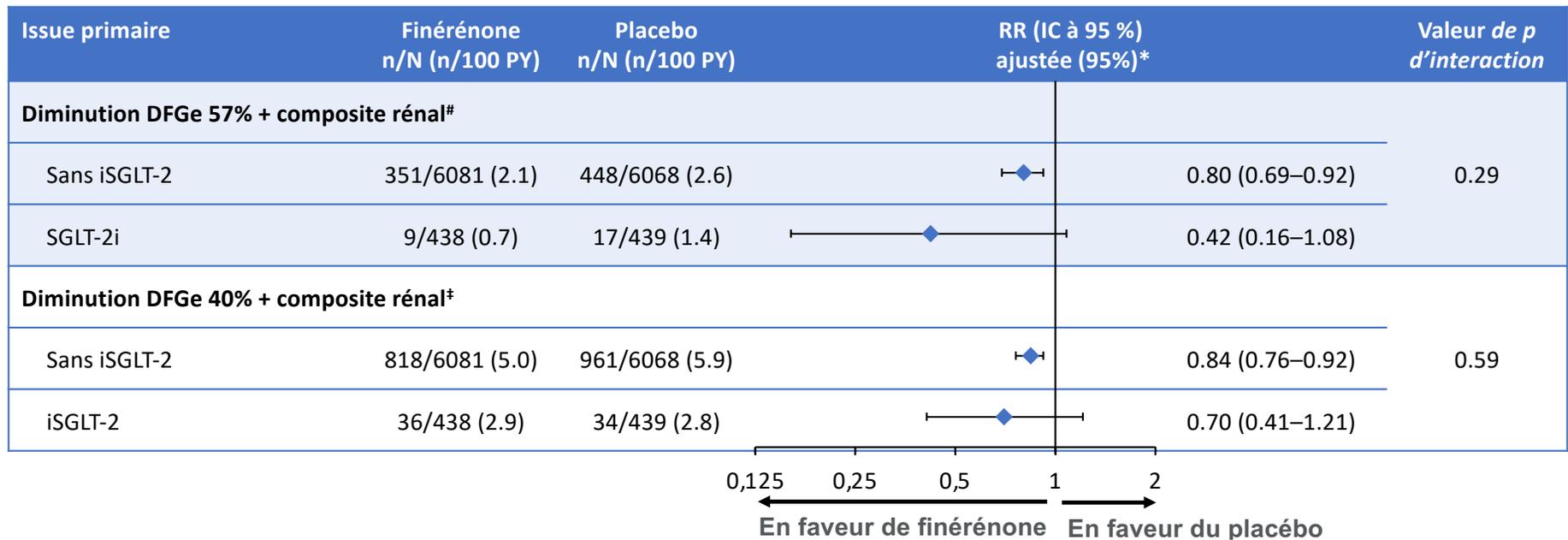
Rossing P, *et al.* ASN 2021; Abstract SA-OR22

Les effets de la finérénone sur le résultat composé CV étaient cohérents, quelle que soit l'utilisation initiale de iSGLT-2 ou de aGLP-1



- Les intervalles de confiance sont larges dans les sous-groupes de traitement combiné, en raison du petit nombre de patients et des faibles taux d'événements
- **Des conclusions définitives sur les thérapies combinées ne sont pas possibles**

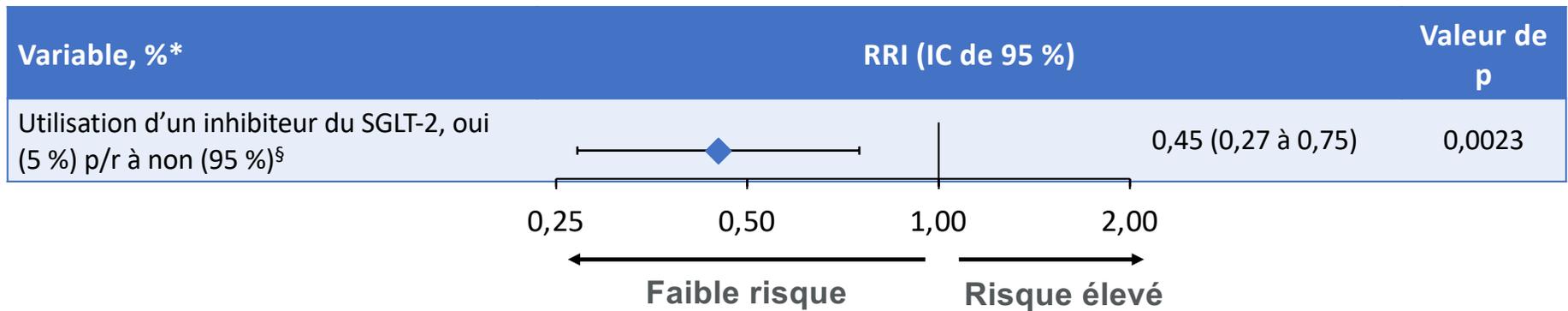
Le bénéfice au niveau rénal était constant quelle que soit l'utilisation d'un iSGLT-2 au départ



- Les intervalles de confiance sont larges dans les sous-groupes de traitement combiné, en raison du petit nombre de patients et des faibles taux d'événements
- **Des conclusions définitives sur les thérapies combinées ne sont pas possibles**

*Adjusted HR for HbA1c, SBP, UACR at baseline (log-transformed), eGFR at baseline; [#]eGFR 57% kidney composite outcome defined as kidney failure (end-stage kidney disease or eGFR <15 ml/min/1.73 m²), a sustained ≥57% decrease in eGFR from baseline (equivalent to a doubling of serum creatinine) for ≥4 weeks, or renal death; [‡]eGFR 40% kidney composite outcome defined as kidney failure (end-stage kidney disease or eGFR <15 ml/min/1.73 m²), a sustained ≥40% decrease in eGFR from baseline maintained for ≥4 weeks, or renal death
 Rossing P, et al. ASN 2021; Abstract SA-OR22

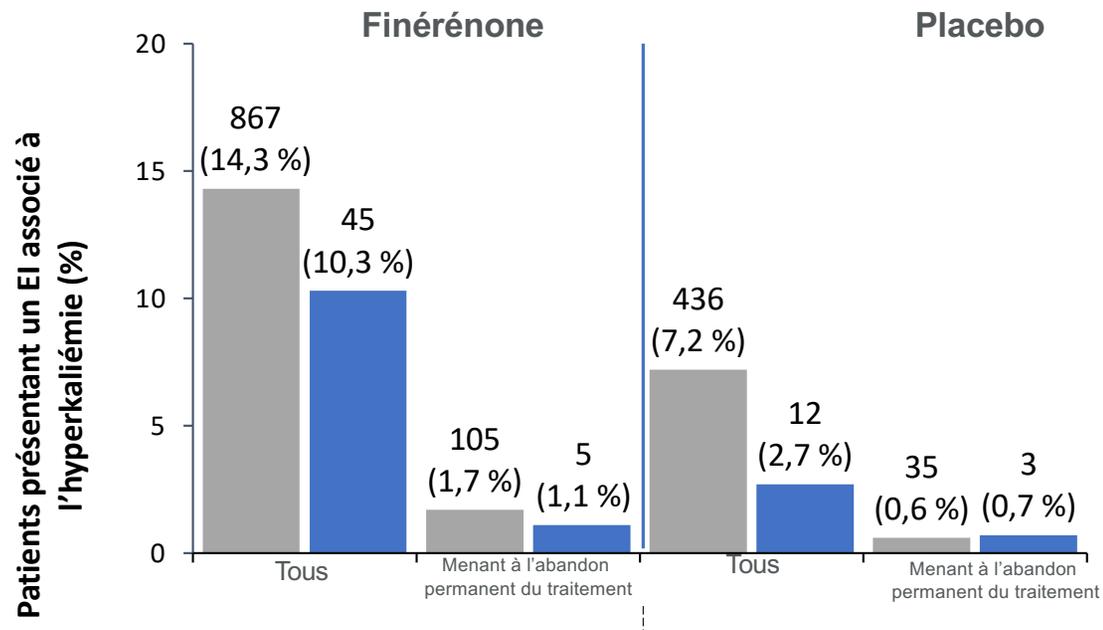
Dans l'essai FIDELIO-DKD, un nombre moins élevé de cas d'hyperkaliémie a été observé dans le sous-groupe de patients prenant un inhibiteur du SGLT-2



* Proportion de patients par groupe au sein de la population évaluable sur le plan de l'innocuité. § Utilisation d'un inhibiteur du SGLT-2 : oui (259/5 658) p/r à non (5 399/5 658)
 IC : intervalle de confiance; RR : rapport des risques; SGLT-2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2.

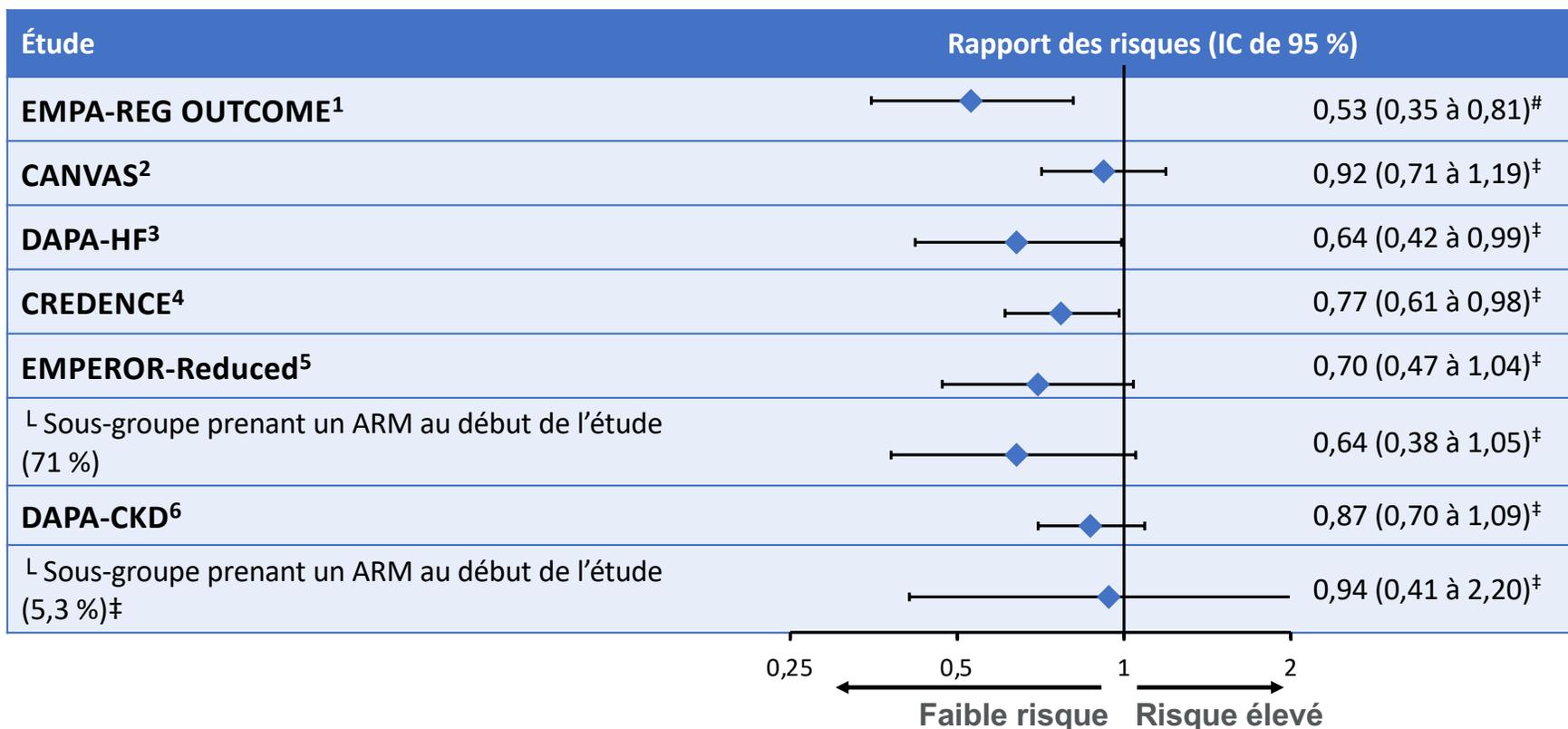
FIDELITY: HK avec et sans iSGLT2

Aucun inhibiteur du SGLT-2 au début de l'étude (95 %) §
 Inhibiteur du SGLT-2 au début de l'étude (5 %) §



EI : effet indésirable; § Utilisation d'un inhibiteur du SGLT-2 au début de l'étude : oui (259/5 658) p/r à non (5 399/5 658)
 Rossing P, et al. ASN 2021; Abstract SA-OR22

L'utilisation d'inhibiteur du SGLT-2 est généralement associée à une réduction du risque d'hyperkaliémie



Hyperkaliémie signalée par le chercheur dans le sous-groupe de patients présentant un TFGe < 60 mL/min/1,73 m².

‡ Hyperkaliémie définie par un taux de potassium sérique > 6,0 mmol/L; ¶ Aucune utilisation d'un ARM au début de l'étude n = 1 069/3 730; utilisation d'un ARM au début de l'étude n = 2 661/3 730; l'interaction avec l'utilisation d'un ARM (oui/non) et l'incidence de l'hyperkaliémie n'étaient pas statistiquement significatives (valeur de p pour l'interaction = 0,56); ‡ Aucune utilisation d'un ARM au début de l'étude n = 4 075/4 304; utilisation d'un ARM au début de l'étude n = 229/4 304; l'interaction avec l'utilisation d'un ARM (oui/non) et l'incidence de l'hyperkaliémie n'étaient pas statistiquement significatives (valeur de p pour l'interaction = 0,96)

1. Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334; 2. Weir MR, et al. *Clin. Kidney J.* 2021; 14(5):1396-1402; 3. Kristensen SL, et al. *Eur Heart J* 2020;ehaa946.0939; 4. Neuen BL, et al. *Eur Heart J* 2021;42(48):4891-4901; 5. Ferreira JP, et al. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(11):1397-1407; 6. Provenzano M, et al. *Kidney Int Rep* 2021; Article in press. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.013>

FDELITY: Résumé

Results



Endpoint CV
composite

HR (95% CI) p-value Risk ↓
0.86 (0.78 – 0.95) 0.0018 14%



HHF

0.78 (0.66 – 0.92) 0.0030 22%



Kidney
composite

HR (95% CI) p-value Risk ↓
0.77 (0.67 – 0.88) 0.0002 23%



Dialysis

0.80 (0.64 – 0.99) 0.040 20%

Mais attention à l'hyperkaliémie

Hyperkaliémie

Hyperkaliémie – une définition

Compagnon en insuffisance cardiaque de la Société canadienne de cardiologie

Définition	Taux de potassium sérique	Quand faut-il surveiller le potassium sérique?
Normokaliémie	3,5 à 5,0 mEq/L	S.O.
Hyperkaliémie légère	5,1 à 5,6 mEq/L	Vérifier le taux régulièrement, ou dans les 72 heures si le traitement par un ISRAA a été arrêté
Hyperkaliémie modérée	5,6 à 5,9 mEq/L	Vérifier les taux dans les 72 heures suivant toute intervention
Hyperkaliémie grave	> 5,9 mEq/L	Vérifier les taux de 4 à 24 h après toute intervention, et de nouveau après 72 h

À noter que les définitions des taux de potassium sérique varient d'un organisme à l'autre

Hyperkaliémie et mortalité en dialyse

Table 4. HK excursions over a 4-month period and HRs (95% CIs) of clinical outcomes over the subsequent 4 months

Characteristics	Percentage of 4-month periods	All-cause death	All-cause hospitalization	Composite: CV death or CV hospitalization
No. of patients		62 070	60 237	23 312
No. of events		9448	54 804	5570
Event rate (per patient-year)		0.123	0.854	0.186
Peak serum potassium (mEq/L)				
≤5.0	42	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
5.1–5.5	28	1.15 (1.09, 1.21)	1.13 (1.11, 1.16)	1.13 (1.05, 1.22)
5.6–6.0	19	1.19 (1.12, 1.26)	1.16 (1.13, 1.19)	1.20 (1.10, 1.30)
>6.0	12	1.33 (1.23, 1.43)	1.28 (1.24, 1.32)	1.33 (1.21, 1.45)

HK: Ce que nous savons:

L'incidence d'HK est plus grande dans certaines populations ou l'iSRAA est indiqué (souvent de façon ABSOLUE):

- IRC¹ **ABSOLUE**
- IC² **ABSOLUE**
- HTN³ **parfois (MCAS-MVAS)**
- DM⁴ **ABSOLUE**
 - Mais 39% des patients qui devraient prendre un iSRAA n'en ont pas!

1. Einhorn LM et al. Arch Intern Med. 2009 Jun 22; 169(12): 1156–1162
2. Thomsen RW et al. J Am Heart Assoc. 2018 Jun 5; 7(11)
3. Palmer BF. N Engl J Med. 2004 Aug 5;351(6):585-92
4. Nilsson E. et al. Int J Cardiol. 2017 Oct 15;245:277-284
5. Kashihara et al. Kidney Int Rep. 2019 May 30;4(9):1248-1260

Dans ces population (mais aussi au total), l'iSRAA est associé à l'HK:

Cumulative incidence (per 100 patient-year) in 3-years (95%CI) of HK ($K^+ \geq 5.1$ mEq/L) episode⁵

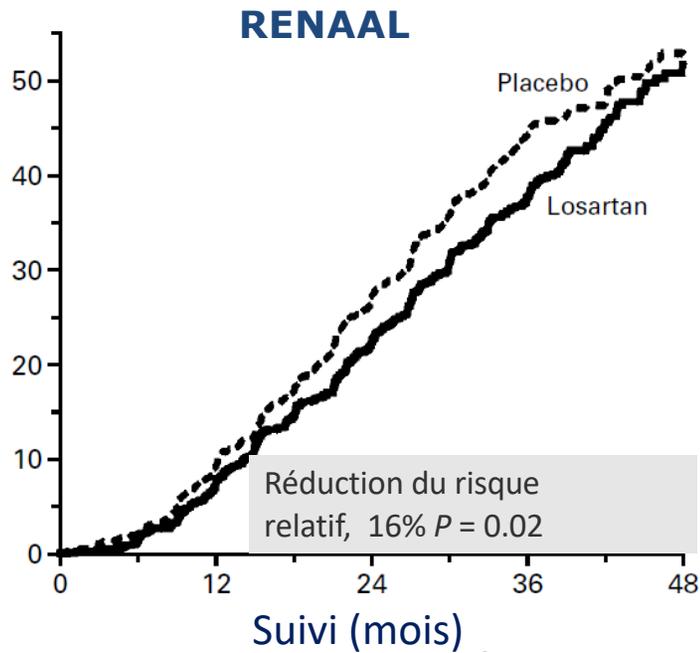
<u>Population</u>	<u>Without RAASi</u>	<u>With RAASi</u>
Overall	8.4 (8.3-8.5)	17.8 (17.6 – 17.9)
CKD	33.8 (33.5 – 34.1)	40.1 (39.6 – 40.5)
DM	15.9 (15.7 – 16.1)	22.2 (21.9 – 22.5)
HF	22.1 (21.8 – 22.3)	26.7 (26.3 – 27.1)
HTN	15.3 (15.1, 15.4)	18.8 (18.6 – 19.0)

CKD: Chronic kidney disease; DM: Diabetes mellitus; HF: Heart failure; HK: Hyperkalemia; HTN: Hypertension; RAASi: Renin-angiotensine-aldosterone system inhibitor

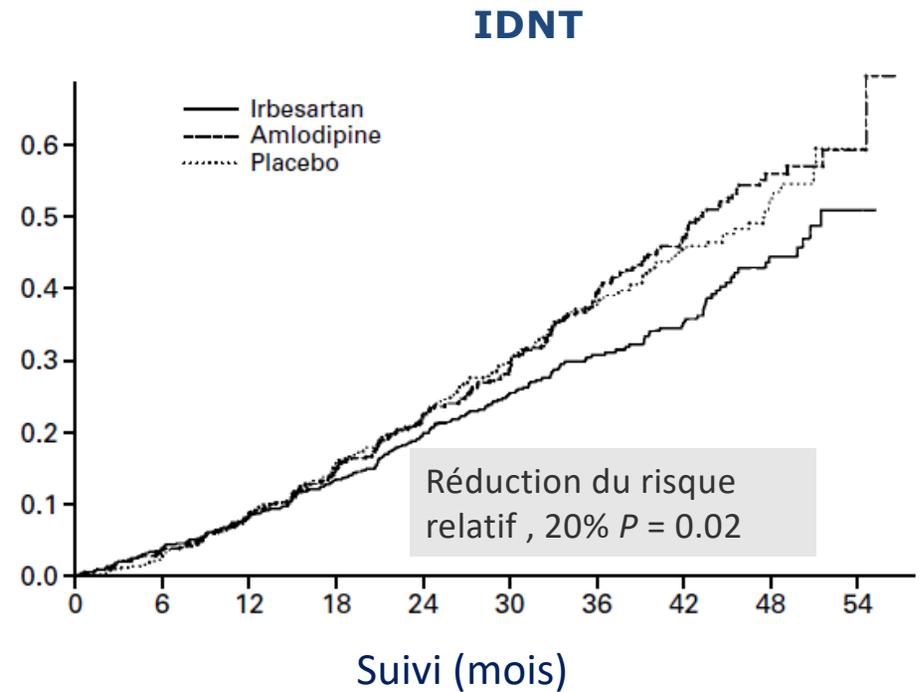
RENAAL & IDNT: Essais cliniques décisifs pour la néphroprotection chez les patients DMT2 avec NDB

Ce que nous savons:

Doublement de la créatinine sérique, IRT et décès d'origine rénale



Brenner B, et al. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869.



Lewis EJ, et al. *N Eng J Med.* 2001;345(12):851-860.

Ce que nous savons: iSRAA: protection vasculaire chez les néphropathies non-diabétiques.

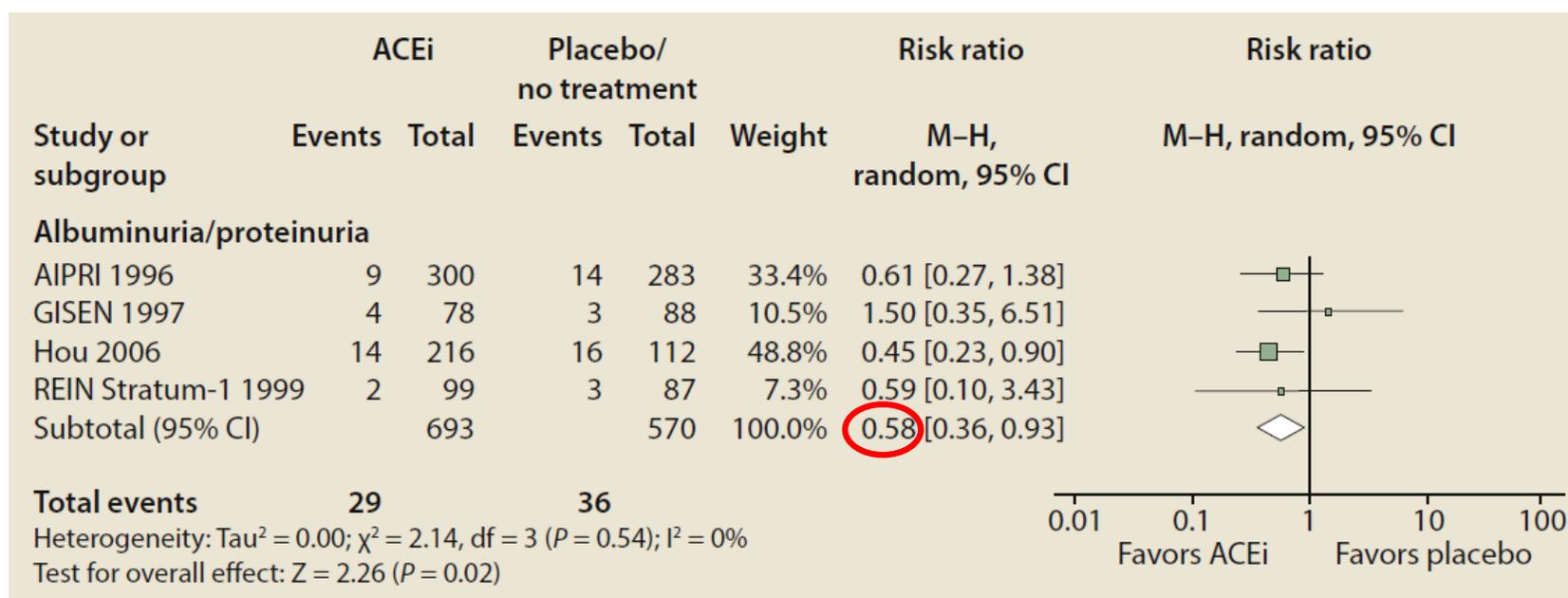


Figure 6 | Cardiovascular events in patients with CKD G3–G4, A3 without diabetes. Meta-analysis was conducted by the Cochrane Kidney and Transplant Evidence Review Team as part of the guideline evidence review. GISEN reported data from the REIN Stratum-2 group (baseline proteinuria ≥ 3 g/24 h), in contrast to REIN Stratum-1 (baseline proteinuria 1-3 g/24 h). A3, severely increased albuminuria; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AIPRI, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Kidney Protection; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; events, number of events; GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia; M-H, Mantel-Haenszel; REIN, Blood-Pressure Control for Renoprotection in Patients with Non-diabetic Chronic Renal Disease; total, number of participants.

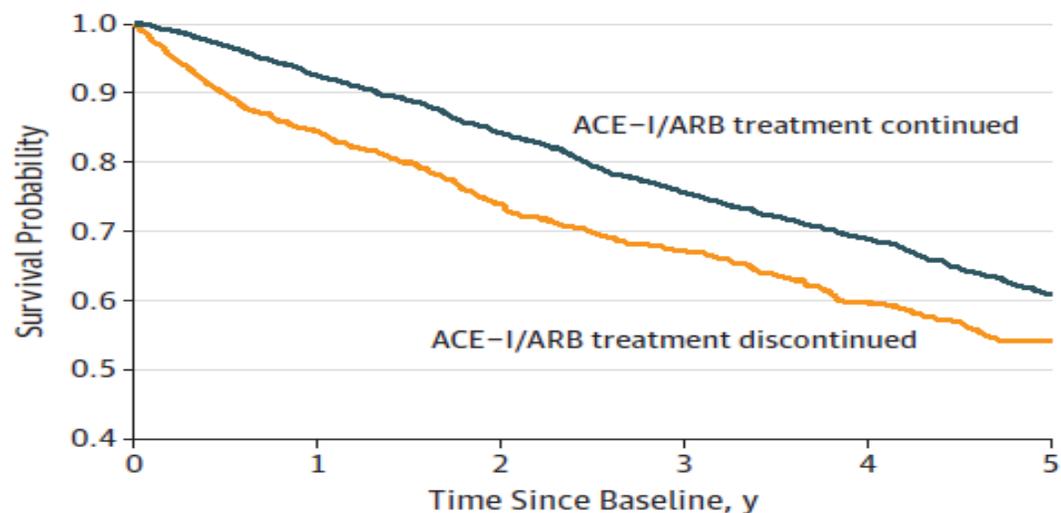
Ce que nous savons:

- Certains cliniciens utilisent malheureusement l'arrêt des iSRAA comme traitement de l'HK, même si ces patients ont une ou des indications ABSOLUE d'en avoir.
- Est-ce qu'on peut sécuritairement cesser un iSRAA?

• **NON**

Figure 1. Cumulative Incidence of All-Cause Mortality by Angiotensin-Converti and Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Discontinuation Status

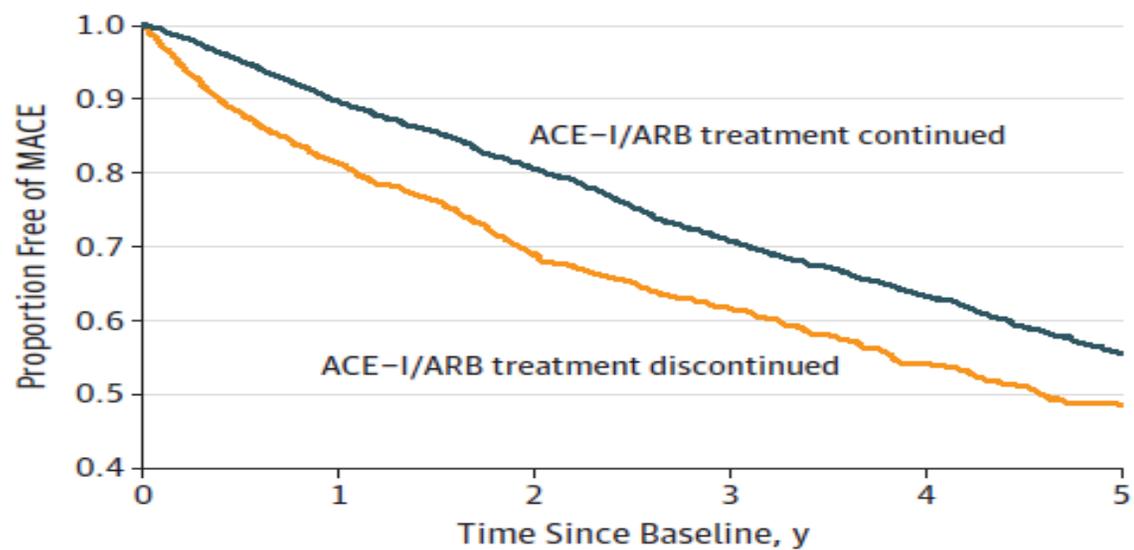
A Full sample eGFR <30 mL/min/1.73 m²



No. at risk		0	1	2	3	4	5
Continued		2674	2244	1788	1406	1111	837
Discontinued		1235	910	687	524	390	298

Figure 2. Cumulative Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MA and Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Discontinuation Status

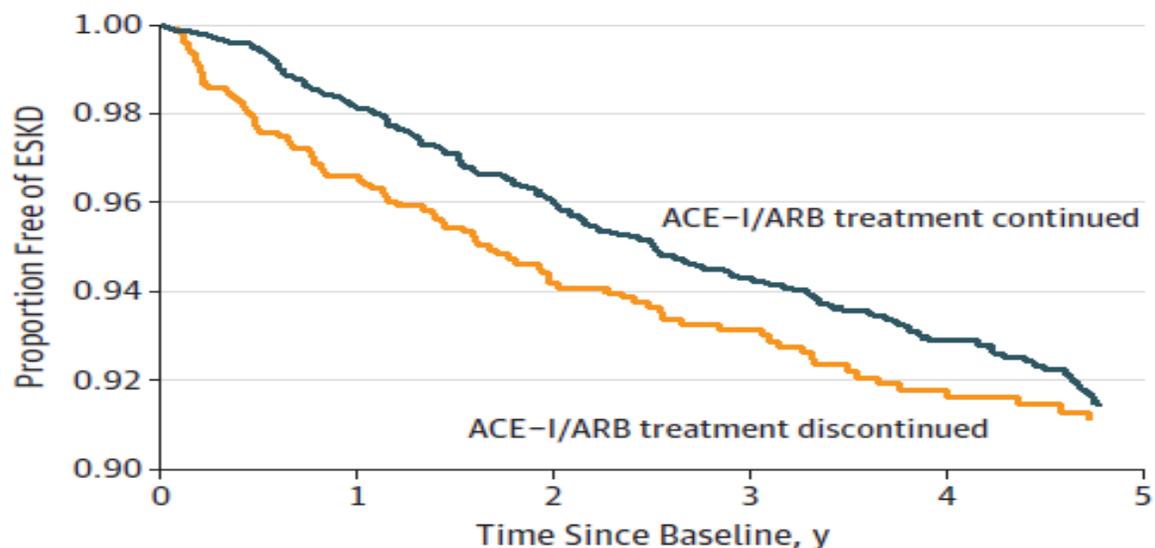
A Full sample eGFR <30 mL/min/1.73 m²



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Continued	2674	2176	1709	1315	1023	770
Discontinued	1235	876	643	482	355	265

Figure 3. Cumulative Incidence of End-stage Kidney Disease (ESKD) According to ACE Inhibitor (ACE-I) and Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Discontinuation

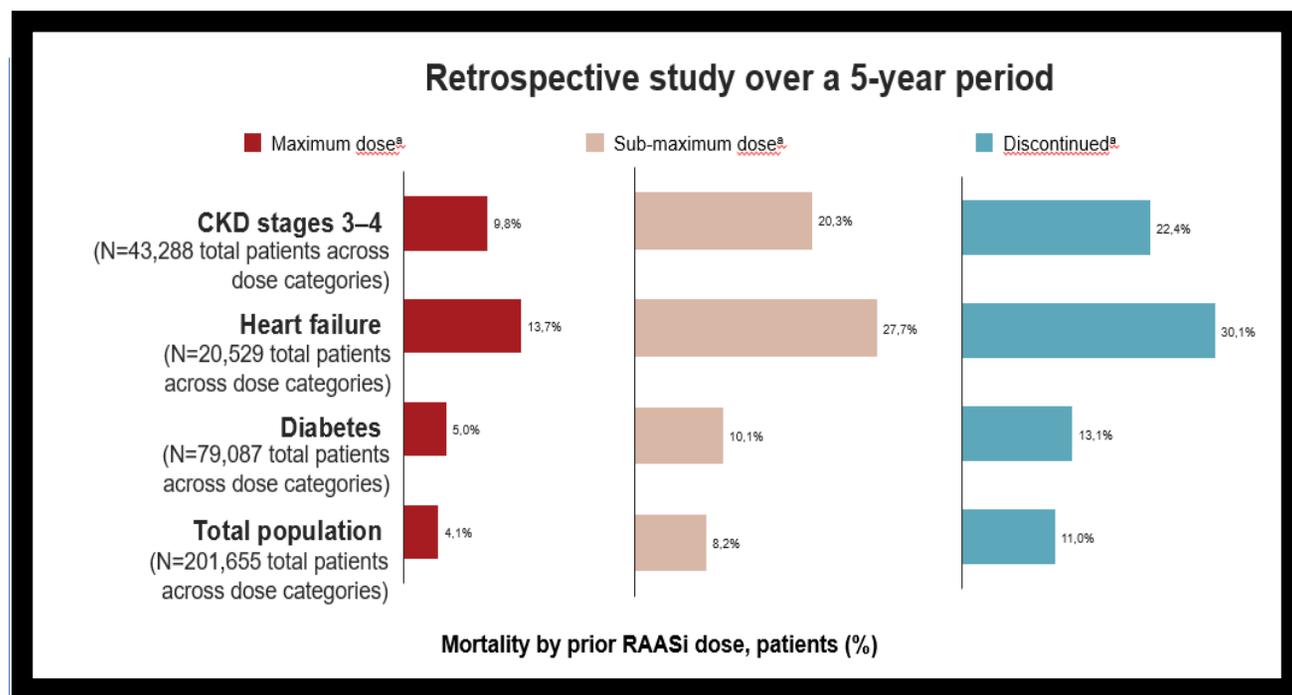
A Full sample eGFR <30 mL/min/1.73 m²



No. at risk		0	1	2	3	4	5
Continued	2674	2204	1712	1321	1030	758	
Discontinued	1235	874	639	482	353	267	

Ce que nous savons:

- Diminuer ou cesser les iSRAA est malheureusement une stratégie fréquente du traitement de l'HK
- Par contre utiliser des doses sous-optimale d'iSRAA augmente la mortalité chez tout les types de patients.



^aIn those receiving maximum doses of RAASi therapy; inclusion criteria required 12 months of data prior to index date.

CKD: Chronic kidney disease; RAASi: Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor

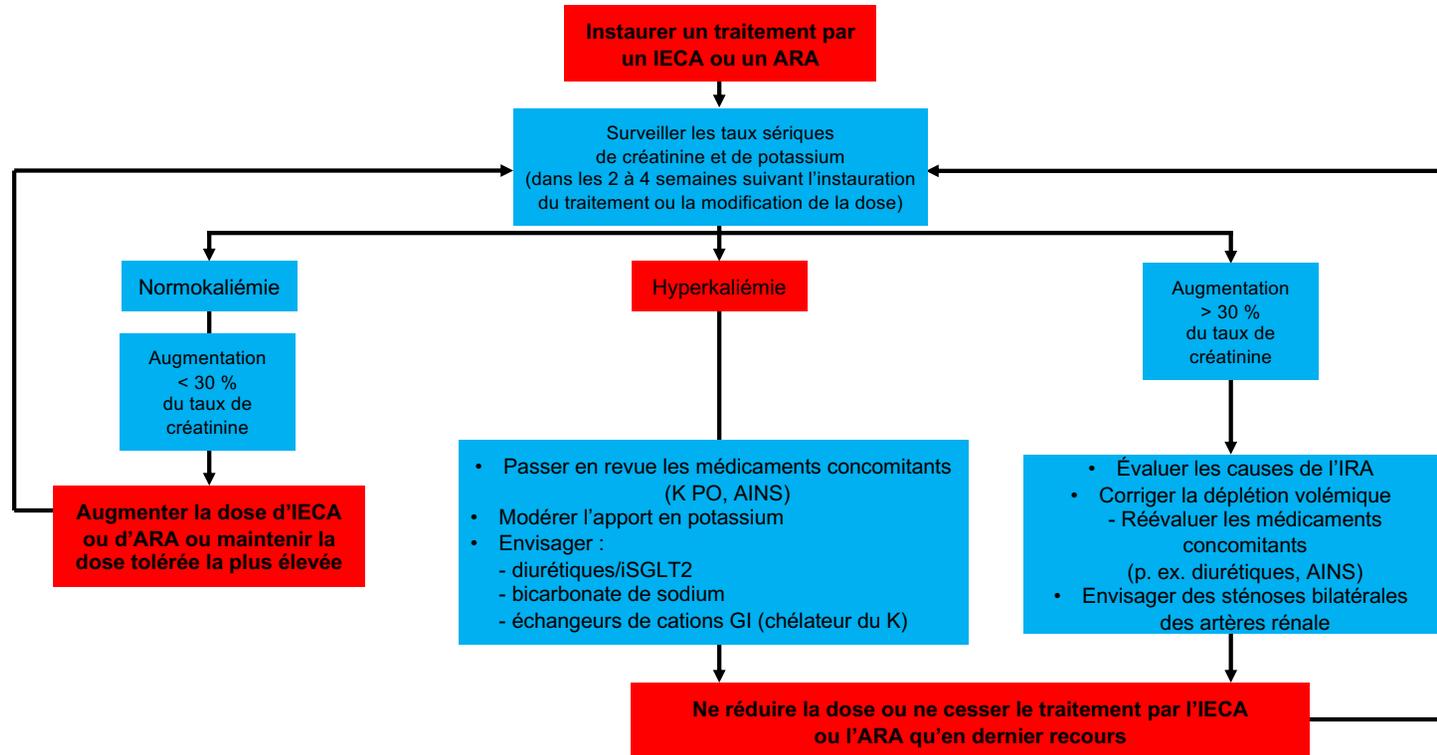
Adapted from Epstein M, et al. Am J Manag Care 2015;21(Suppl. 11):S212–S220

HyperK: Cesser les iSRRA?

(Ce sont des médicaments cardioprotecteurs, néphroprotecteurs et qui réduisent la mortalité totale)

- Pour éviter la mort? Non car au contraire ça double ou triple la mortalité.
 - On ne doit donc pas cesser les iSRRA pour cette raison.
- Pour préserver la fonction rénale? Non ça accélère la perte de fonction rénale.
 - On ne doit donc pas cesser les iSRRA pour cette raison.

Surveillance des taux sériques de créatinine et de potassium pendant le traitement par un IECA ou un ARA: KDIGO: HTA en IRC et DB.



Surveillance des taux sériques de créatinine et de potassium pendant le traitement par un IECA ou un ARA: ajustement des doses et surveillance des effets secondaires

D'après : KDIGO Diabetes Workgroup. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; GI : gastro-intestinal; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IRA : insuffisance rénale aiguë

Stratégies de prise en charge de l'hyperkaliémie

1

PRESCRIRE un régime pauvre en potassium

2

PRENDRE EN CHARGE l'acidose métabolique

3

RECOURIR aux diurétiques au besoin (et penser aux iSGLT2)

4

INTERROMPRE la prise **OU RÉDUIRE** la dose des médicaments non essentiels associés à l'hyperkaliémie (Potassium PO, AINS)

5

UTILISER des liants du potassium :

- Liants de première génération : sulfonate de polystyrène de sodium (SPS), sulfonate de polystyrène de calcium (SPC)
- Nouveaux liants : cyclosilicate de zirconium sodique (CZS), calcium de sorbitex de patiromer (PSC)

Outils hyperkaliémie: HMR



LE POTASSIUM

Conseils de votre nutritionniste en néphrologie

Pour éviter les excès de potassium

1. Plusieurs aliments transformés contiennent des additifs de potassium. Consultez la liste des ingrédients des produits commerciaux et évitez ceux qui contiennent des additifs de potassium tels :

- Chlorure de potassium
- Lactate de potassium
- Acétate de potassium
- Phosphate dipotassique
- Pyrophosphate tétrapotassique

2. Évitez les aliments peu nutritifs mais riches en potassium :

- Mélasse
- Croustilles
- Frites
- Chocolat
- Café : maximum 500 ml (2 tasses) par jour
- Charcuteries, viandes transformées
- Produits de l'érable en excès
- Vin, bière et autres boissons alcoolisées de type *Cooler*

3. Évitez les substituts de sel à base de potassium :

- NoSalt
- Nu-Salt
- HalfSalt
- Herbamare diète

Pour guider votre consommation de végétaux

Les végétaux, tels les fruits, les légumes et les produits céréaliers à grains entiers, contiennent une forme de potassium moins absorbée par le corps.

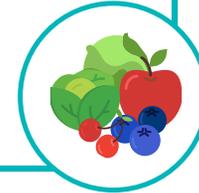
De plus, leur consommation réduit la constipation et l'acidité du sang.

Tous les légumes sont permis :

- Consommez 3 à 4 portions de légumes de 125 ml (1/2 tasse) par jour
- Évitez les jus de légumes et de tomates
- Pelez et faites bouillir en petits morceaux les légumes suivants : pomme de terre, manioc, malanga, patate douce, courge, plantain.

Tous les fruits sont permis :

- Visez 3 portions de 125 ml (1/2 tasse) par jour
- Évitez les jus de fruits (le potassium est mieux absorbé par le corps)
- Limitez les fruits séchés



HK: Principaux points à retenir

L'hyperkaliémie est une conséquence fréquente du traitement par un ISRAA chez les patients ayant des indications absolues (IRC, DB, IC, MCAS, MVAS)

L'ISRAA ne doit être interrompu qu'en dernier recours, après l'échec des autres mesures visant à obtenir un taux de potassium normal.

Le traitement par un ISRAA permet de sauver des vies et présente des bienfaits évidents pour la santé cardiorénale de ces patients.

Il convient plutôt de mettre en place des stratégies de prise en charge de l'hyperkaliémie et de surveiller attentivement le taux sérique de potassium.

HK: Principaux points à retenir

L'arrêt du traitement par un ISRAA doit être évité à tout prix.

Chez les patients atteints d'hypertension réfractaire, d'insuffisance cardiaque et de DB et d'IRC, les ISRAA, et en particulier les ARM, présentent des bienfaits évidents pour la survie.

Utiliser des stratégies de prise en charge de l'hyperkaliémie et surveiller étroitement le taux sérique de potassium.

S'il faut interrompre le traitement par un ISRAA, il faut le reprendre rapidement :

Avoir un PLAN de reprise

- Recommencer le plus tôt possible
- Commencer par une faible dose et l'augmenter progressivement

Conclusions

Études positives en NDB (et non-DB)

Études	N, durée	Produit	Réduction du risque rénal	Protection vasculaire	Risques	Mortalité totale	Non-diabétique
Renaal ¹	1 513 3,4 ans	Irbesartan	-16%	non	1,5% IRA	non	0%
IDNT ²	1 715 2,6 ans	Losartan	-20%	non	2% hyperK	non	0%
Credence ³	4 401 2.6 ans	Canagliflozine	-34%	oui	Moins que placebo	-17% ns	0%
DAPA-CKD ⁴	4 304 2,4 ans	Dapagliflozine	-44%	oui	Moins que placebo	-31%	32%
SONAR ⁵	2 648 2.2 ans	Atrasentan	-35%	non	Surcharge et anémie	non	0%
FIDELITY ⁶	13 171 3 ans	Finerenone	-23%	oui	HyperK 14%, vs 6,9%	-11% ns	0%

1. NEJM2001,345,861. 2. NEJM2001,345,851. 3. NEJM2019,380,2295. 4. NEJM2020,383,1436. 5. Lancet2019,11,393,1937. 6. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484.

aGLP1: Étude FLOW: Semaglutide: en 2024

Recommandation 2022 de traitement de l'ADA pour la réduction du risque CV et/ou rénal chez les patients atteints d'IRC/DKD en DT2

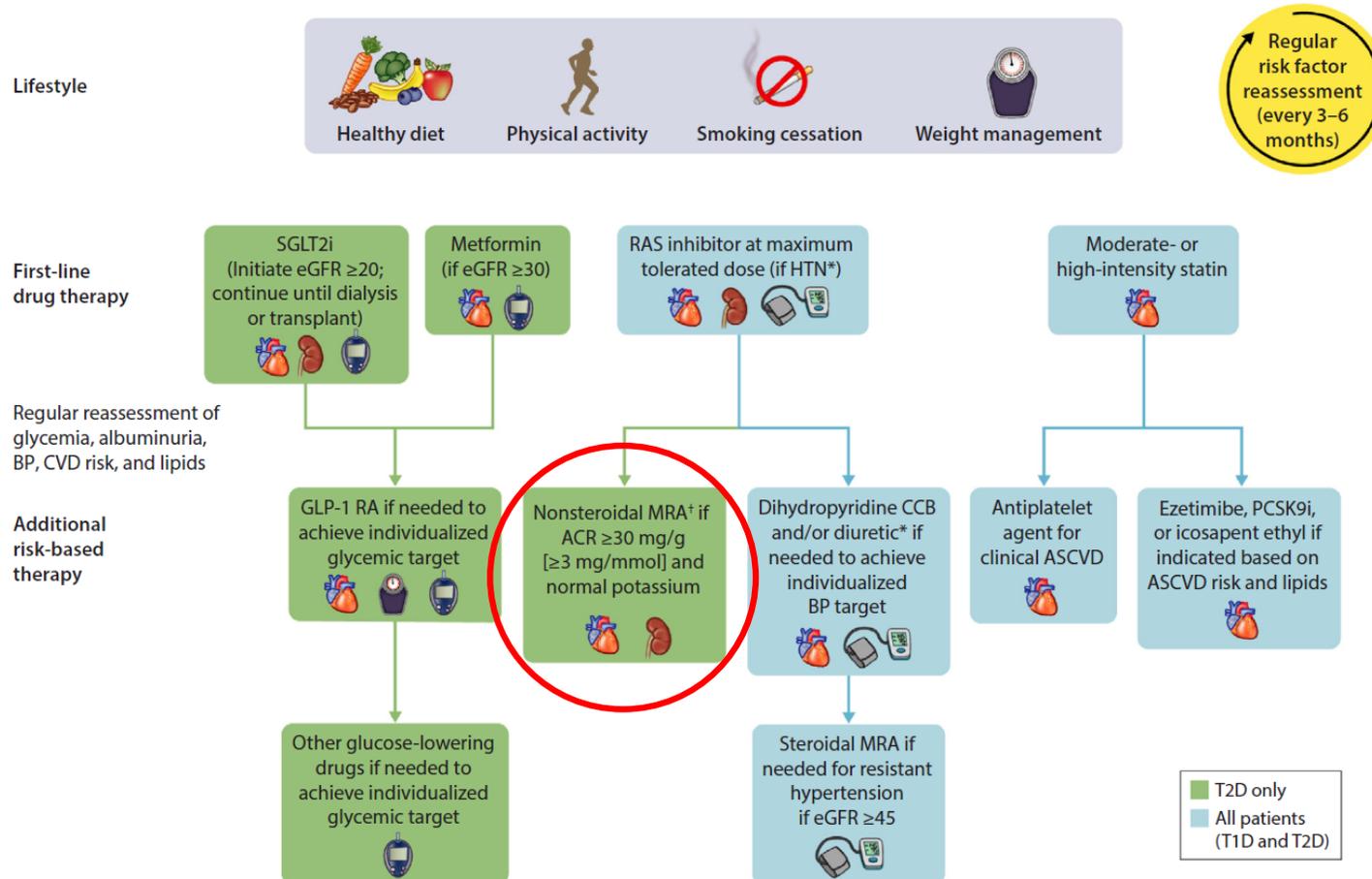
Recommandation ¹	Niveau de preuve
11.3c Chez les patients atteints d'IRC qui présentent un risque accru d'événements CV ou de progression de l'IRC ou qui sont incapables d'utiliser un iSGLT-2, un ARM non stéroïdien (finérénone) est recommandé pour réduire la progression de l'IRC et les événements CV	A

Les surlignages jaunes sont des mises à jour/nouveaux ajouts pour 2022. ADA, American Diabetes Association ; CKD, maladie rénale chronique ; CV, cardiovasculaire ; DKD, maladie rénale diabétique ; ARM, antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes ;

SGLT-2i, inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose 2 ; DT2, diabète de type 2 ; UACR, rapport albumine/créatinine urinaire.

1. Association américaine du diabète. *Traitements diabétiques* 2022 ;45(Suppl 1) :S175 ; 2. Association américaine du diabète. *Traitements diabétiques* 2022 ; 45 (Supplément 1) : S4

Recommandation 2022 KDIGO en NDB2



ÉTUDE DE CAS : Mme ZT– Femme de 57 ans

Question : Comment optimiser sa protection cardiovasculaire et rénale? Finérénone (Lorsque disponible!)

Antécédents médicaux	Médicaments	Examens	Épreuves de laboratoire
<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 2 depuis 15 ans<ul style="list-style-type: none">• Néphropathie, Rétinopathie et neuropathie• Hypertension• Dyslipidémie• IMC 30	<ul style="list-style-type: none">• Périndopril à 8 mg/indapamide à 2,5 mg par jour• Amlodipine à 5 mg par jour• Atorvastatine à 20 mg au coucher• Metformine/sitagliptine à libération prolongée à 850/50 mg par jour• Dapagliflozine 10 mg Po die	<ul style="list-style-type: none">• TA : 127/78 mmHg	<ul style="list-style-type: none">• Taux d'HbA_{1C} : 6,4 %• Taux de C-LDL : 1,66 mmol/L• DFG :<ul style="list-style-type: none">• 45 il y a 2 ans• 43 l'an dernier• 41 maintenant• RAC : 28 mg/mmol



PRODUCT MONOGRAPH

INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

^{PR}**KERENDIA**[®]

Finerenone tablets

Tablets, 10 mg and 20 mg finerenone, Oral

Aldosterone Antagonist

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd East,
Mississauga, Ontario
L4W 5R6
www.bayer.ca

Date of Initial Approval:
October 14, 2022

Conclusions

- La ND est un problème de santé publique majeur associé à une grande mortalité et morbidité rénale et cardio-vasculaire.
- La finérénone est efficace pour diminuer cette morbidité.
 - Surtout étudié sans iSGLT2 mais semble tout aussi efficace avec un iSGLT2.
- Questions non résolus: effet de la finérénone chez les non-diabétique, avec un iSGLT2, etc.: études en cours.
- L'hyperkaliémie est un problème électrolytique dangereux mais avec plusieurs solutions: la diminution ou l'arrêt des iSRAA doit être fait en dernier recours seulement et avoir un plan de reprise.



Merci pour votre attention!

Questions?

Faculté de médecine

Université 
de Montréal

 **Hôpital Maisonneuve-Rosemont**
Centre affilié à l'Université de Montréal