

## Insuffisance cardiaque et spironolactone

Le traitement de l'insuffisance cardiaque longtemps limité aux digitaliques a bénéficié d'abord des diurétiques (thiazidiques puis diurétiques de l'anse), ensuite des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Les études prenant comme critère d'évaluation la mortalité ont montré le bénéfice de ces nouvelles thérapeutiques. L'aldostérone, par des mécanismes divers, intervient dans les mécanismes de l'insuffisance cardiaque. En dehors de leur effet vasodilatateur, les IEC ont une action antialdostérone qui peut expliquer une part du bénéfice; mais cette action s'épuise rapidement. Par contre l'association des antialdostérone du type de la spironolactone (SPN) aux IEC est déconseillée en raison du risque d'hyperkaliémie<sup>1</sup>. Une étude internationale récente remet en cause cette contre-indication relative<sup>2</sup>.

Il s'agit d'une étude internationale réunissant 1663 patients issus de 15 pays et de 195 centres. Les patients éligibles avaient une insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV de la NYHA), depuis au moins six semaines, avec une fraction d'éjection à 35%. Leur traitement comportait un IEC (95%), un diurétique de l'anse (100%), digoxine (75%). Les diurétiques d'épargne potassique étaient interdits. Une créatinine > 25mg, et une kaliémie >5mmol étaient des critères d'exclusion. Ils étaient randomisés en double aveugle en **deux groupes: 822 avec SPN 25mg/j, 841 avec placebo**. Après 8 semaines de traitement, en l'absence d'hyperkaliémie, la SPN pouvait être augmentée à 50mg/j si l'insuffisance cardiaque était mal contrôlée. Un suivi régulier clinique et biologique était effectué, tous les mois pendant 3 mois, tous les 3 mois pendant un an, tous les 6 mois ensuite. Une hyperkaliémie franche et/ou une créatinine >40mg/l amenaient à l'arrêt de la SPN. Le suivi moyen a été de 24 mois, l'essai ayant été interrompu prématurément en raison du bénéfice net constaté à une évaluation intermédiaire. Les critères d'évaluation étaient la mortalité toutes causes, la mortalité de cause cardiaque, les hospitalisations de cause cardiaque, les modifications de la classe d'insuffisance cardiaque (amélioration, stabilisation, aggravation).

Durant l'étude il y a eu 414 interruptions de traitement (200 sous placebo, 214 sous SPN), pour inefficacité ou événement adverse. Il y a eu 386 morts (46%) dans le groupe placebo: et 284 dans le groupe SPN (35%), soit une **réduction de 30% du risque de mort toute cause** ( $p<0,001$ ). Les morts de cause cardiaque étaient de 314 sous placebo (37%), et de 226 sous SPN (27%), soit une réduction de 31% ( $p<0,001$ ) attribuable de façon comparable à la progression de l'insuffisance cardiaque et à la mort subite. La même réduction de 30% était trouvée pour les hospitalisations de cause cardiaque (753 vs 515). L'état clinique était plus souvent amélioré dans le groupe SPN que dans le groupe placebo (41% vs 33%,  $p<0,001$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la natrémie, la TA et le rythme cardiaque. Durant un an, dans le groupe SPN, la créatinine était augmentée de 0,5 à 1,0 mg/l et la kaliémie de 0,30 mmol/l, mais non dans le groupe placebo. La différence était significative ( $p<0,001$ ) mais non cliniquement significative. Des hyperkaliémies sévères ont été notées chez 10 patients sous placebo et 14 sous SPN ( $p=0,42$ ). Une gynécomastie ou des douleurs mammaires ont été notées chez 10% des hommes sous SPN et 1% sous placebo ( $p<0,001$ ).

Cette étude montre donc le bénéfice de l'adjonction de spironolactone au traitement de l'insuffisance cardiaque sévère avec une réduction de la mortalité, des hospitalisations, un meilleur état fonctionnel, et ceci sans inconvénients au niveau de la kaliémie. L'association déconseillée IEC-SPN semble donc mise en cause. Il faut cependant noter divers points:

- La dose de SPN est en moyenne dans l'étude de 26 mg/j. Les auteurs conseillent de donner une dose initiale de 25mg. Les présentations habituelles de SPN sont dosées au moins à 50 mg, parfois sécables. La seule présentation à 25mg, récente, est réservée à l'enfant de moins de six ans.
- La surveillance de la kaliémie et de la créatinine a été très rigoureuse, et le traitement réfuté pour une créatinine 25mg/l. En pratique une surveillance régulière est nécessaire, qui à notre avis, devra être rapprochée si la créatinine s'élève au delà de 15 à 20 mg/l.
- Le diurétique associé utilisé a été un diurétique de l'anse (furosémide et autres). On ne sait pas si le même bénéfice aurait été constaté avec un thiazidique. Mais cette classe thérapeutique est moins maniable, et ne permet pas les adaptations posologiques successives nécessaires.

En tenant compte de ces données, il semble que l'application en pratique de cette étude soit licite. Il faut souhaiter que des présentations adaptées soient mises à notre disposition et que l'AMM en tienne compte.

1 - Weber KT. Aldostérone and spironolactone in heart failure. N Engl J Med. 1999;341(10):753-5

2 - Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17

**Mots-clé:** insuffisance cardiaque, antialdostérone, diurétique, IEC, essai contrôlé

*Numéro 154 du 23 septembre 1999*

Les articles cités peuvent être fournis (contre paiement des frais de reproduction et d'envoi)