



B. WAEBER

CHU Vaudois et Université de Lausanne,
Division de Physiopathologie Clinique, LAUSANNE
(Suisse).

L'aldostérone joue un rôle très important dans l'homéostasie du sodium et de l'eau, et contribue à élever la pression artérielle chez beaucoup de malades avec hypertension essentielle.

Les antagonistes de l'aldostérone abaissent la pression artérielle de manière dose-dépendante. Ils ont leur place dans l'arsenal thérapeutique de l'hypertension artérielle surtout en association avec d'autres agents antihypertenseurs. Le risque majeur lié à l'emploi de ces substances est la survenue d'une hyperkaliémie favorisée par la présence d'une diminution de la filtration glomérulaire.

Quelle place pour les antagonistes de l'aldostérone dans le traitement de l'hypertension artérielle?

L'aldostérone, sécrétée par les cellules de la zone glomérulée de la glande surrénalienne, joue un rôle de premier plan dans la régulation du capital sodique de l'organisme et, par ce biais, de la pression artérielle. Elle agit en stimulant un récepteur cytosolique (récepteur aux minéralocorticoïdes) au niveau des cellules épithéliales du tube collecteur rénal, formant avec lui un complexe qui migre dans le noyau pour moduler l'expression de gènes et stimuler la synthèse de protéines spécifiques [1].

Il s'ensuit une réabsorption accrue de sodium par un canal à sodium [ENaC, de l'anglais Epithelial Sodium (Na) Channel] et une fuite urinaire de potassium. Une production excessive d'aldostérone peut conduire à une élévation anormale de la pression artérielle, dans le cadre non seulement de l'hyperaldostéronisme primaire, mais également de l'hypertension essentielle.

Ainsi, des données récentes ont montré que des taux d'aldostérone à la limite supérieure de la norme prédisposent au développement de l'hypertension artérielle [2]. Il se peut qu'une mutation du gène codant pour le canal ENaC accroisse chez certains les effets de l'aldostérone [3]: une hypothèse séduisante impliquant à la fois une prédisposition génétique et un facteur environnemental (l'excès de sel alimentaire) dans la pathogenèse de l'hypertension essentielle (*fig. 1*).

Il semble que de l'aldostérone puisse également être produite par les cardiomyocytes humains, en particulier en présence de dysfonction cardiaque [4], avec comme conséquence un effet facilitateur sur le développement de la fibrose et de l'hypertrophie du myocarde [5]. Il n'est toutefois pas certain qu'une synthèse locale d'aldostérone au niveau cardiaque joue un rôle significatif [6]. A noter que l'aldostérone pourrait également accélérer le processus athérosclérotique et la progression de la néphrosclérose [7, 8].

■ LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

La spironolactone, le premier antagoniste compétitif de l'aldostérone utilisé en clinique, a été découvert il y a 50 ans [9]. Cette molécule s'est avérée très utile

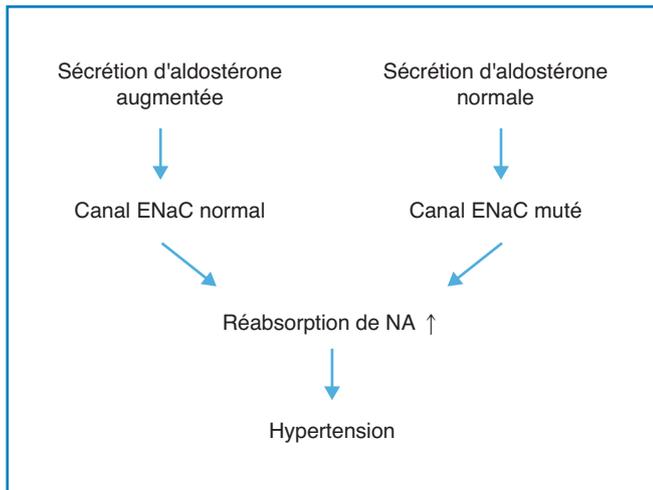


Fig. 1 : L'aldostérone peut contribuer à la pathogenèse de l'hypertension artérielle essentielle. Par ailleurs, certaines mutations du canal à sodium (ENaC) peuvent augmenter la réabsorption rénale de sodium même en présence d'une aldostéronémie normale.

dans le domaine cardiovasculaire, que ce soit pour traiter les hypertendus ou les insuffisants cardiaques [10]. La spironolactone a malheureusement des effets secondaires gênants liés à une activité inhérente progestative et antiandrogénique (gynécomastie et impuissance sexuelle chez l'homme ; règles irrégulières, aménorrhée et saignements postménopausiques chez la femme). Ces effets secondaires ont un caractère dose-dépendant net, si bien qu'il est possible la plupart du temps de les éviter en prescrivant des doses ne dépassant pas 50 mg/j.

Est disponible actuellement un nouvel antagoniste compétitif de l'aldostérone hautement sélectif, l'éplérénone, une substance ayant l'avantage d'être dénuée des effets hormonaux indésirables de la spironolactone [11, 12], mais dont le coût élevé représente de nos jours un facteur limitant.

■ LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE COMME AGENTS ANTIHYPERTENSEURS

Les recommandations conjointes de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) ont été mises à jour très récemment [13]. Selon elles, le choix est laissé pour initier le traitement anti-hypertenseur entre 5 classes thérapeutiques, à savoir les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine. De petites doses sont préconisées pour instaurer le traitement, cela afin d'optimiser la sécurité d'emploi des médicaments. Si nécessaire, les doses peuvent être augmentées par la suite. La

coadministration d'agents abaissant la pression artérielle par des mécanismes différents est considérée comme indispensable dans beaucoup de cas, et peut être envisagée déjà en première intention.

Quelle est la place attribuée par les experts européens aux antagonistes de l'aldostérone dans la prise en charge des malades hypertendus ? Les conditions cliniques favorisant leur emploi comportent l'insuffisance cardiaque et la prévention secondaire après infarctus du myocarde. Ces indications se fondent sur les résultats positifs obtenus grâce aux antagonistes de l'aldostérone chez des insuffisants cardiaques inclus dans des essais cliniques contrôlés de morbidité-mortalité impliquant la spironolactone (RALES) [14] et l'éplérénone (EPHESUS) [12].

Les antagonistes de l'aldostérone abaissent la pression artérielle non seulement des malades avec hyperaldostéronisme primaire, mais également des malades avec hypertension essentielle [10, 15]. Ces agents sont généralement plus efficaces chez les malades ayant une sécrétion de rénine basse par rapport à ceux ayant une sécrétion de rénine élevée, mais il n'est pas nécessaire en pratique courante d'effectuer un dosage de rénine pour prendre une décision thérapeutique. En fait, les antagonistes de l'aldostérone ne sont pas utilisés très souvent en monothérapie. Ils sont par contre souvent co-administrés avec un diurétique de type thiazidique, permettant à la fois un gain sur le plan tensionnel et l'évitement d'une déplétion potassique.

L'association d'un bêtabloquant et d'un thiazide a perdu beaucoup d'intérêt de nos jours, car elle augmente le risque de développer un diabète [16]. Les antagonistes de l'aldostérone ont l'avantage d'être neutres sur le plan du métabolisme des glucides. Les antagonistes de l'aldostérone sont par ailleurs très précieux comme complément chez des malades avec hypertension réfractaire à une triple thérapie [17, 18]. Un régime thérapeutique comportant un antagoniste de l'aldostérone est prometteur sur le plan de la protection cardiovasculaire et rénale, mais cela reste à vérifier dans des études de morbidité et de mortalité [5, 7, 8].

Des doses de 25 à 50 mg en une prise par jour sont généralement suffisantes chez le malade avec hypertension essentielle, tant pour l'Aldactone que pour l'éplérénone. A noter qu'il peut être judicieux de commencer le traitement avec une dose quotidienne de 12,5 mg dès que la fonction rénale est altérée, ce qui est fréquemment le cas chez la personne âgée.

■ PRECAUTIONS

Sont relevées dans les recommandations 2007 de l'ESH et de l'ESC des contre-indications absolues à l'emploi des antagonistes de l'aldostérone, à savoir l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie. L'hyperkaliémie est une complication aux conséquences potentiellement graves pouvant survenir pendant l'administration de tout diurétique d'épargne du potassium, surtout en cas d'altération de la fonction rénale. Quelle stratégie adopter pour éviter la survenue d'une hyperkaliémie sévère en cours de traitement avec un antagoniste de l'aldostérone ?

Les études RALES et EPHEsus ont permis d'établir des recommandations simples à suivre pour assurer la sécurité des patients sur le plan de la kaliémie (**tableau I**) [19]. Pour rappel, ces recommandations sont basées sur des observations faites chez des insuffisants cardiaques recevant pour la plu-

- ▶ Les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone et éplérénone) abaissent la pression artérielle de manière dose-dépendante chez le malade avec hypertension artérielle.
- ▶ Les antagonistes de l'aldostérone sont particulièrement utiles pour traiter l'hypertension lorsqu'ils sont coadministrés avec d'autres agents antihypertenseurs.
- ▶ Le risque d'hyperkaliémie potentiellement grave lié à la prise d'un antagoniste de l'aldostérone est d'autant plus important que la filtration glomérulaire est abaissée.
- ▶ L'éplérénone a l'avantage, par rapport à la spironolactone, d'être dénuée d'effets hormonaux indésirables.

part, en plus d'un antagoniste de l'aldostérone, un bloqueur du système rénine-angiotensine (une classe médicamenteuse tendant à augmenter la kaliémie).

Le plus souvent, le malade hypertendu a une kaliémie et une filtration glomérulaire dans les normes, d'où un risque mineur d'hyperkaliémie pendant l'administration d'un antagoniste de l'aldostérone, qu'il soit associé ou non à un bloqueur du système rénine-angiotensine. Une mesure de la kaliémie et de la créatininémie après quelques semaines de traitement, puis tous les 6 à 12 mois, paraît alors suffisante.

A rappeler ici que les diurétiques ne font pas partie des médicaments antihypertenseurs à utiliser chez la femme enceinte. Cela est vrai aussi pour les antagonistes de l'aldostérone. L'emploi de ces médicaments est également à proscrire pendant la lactation.

■ CONCLUSION

Les antagonistes de l'aldostérone représentent aujourd'hui une option thérapeutique valable dans la prise en charge du malade hypertendu, surtout lorsqu'ils sont administrés avec d'autres types de médicaments antihypertenseurs. Le risque d'induire une hyperkaliémie alarmante avec ces agents peut être grandement diminué en prenant quelques précautions, en s'assurant en particulier que la fonction rénale est normale. ■

Bibliographie

1. CONNELL JM, DAVIES E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol*, 2005; 186: 1-20.
2. VASAN RS, EVANS JC, LARSON MG *et al.* Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*, 2004; 351: 33-41.

1 La kaliémie et la créatininémie (pour l'estimation du taux de filtration glomérulaire*) doivent être mesurés avant de prescrire un antagoniste de l'aldostérone.

2 Il est recommandé de renoncer à l'emploi d'un antagoniste de l'aldostérone si la kaliémie est > 5 mmol/L ou le taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min.

3 En présence d'un taux de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 mL/min, des contrôles fréquents de la kaliémie et de la créatininémie sont nécessaires pendant l'administration d'un antagoniste de l'aldostérone, en particulier pendant les premières semaines de traitement.

4 Des dosages de la kaliémie et de la créatininémie sont requis en cas d'augmentation de la dose de l'antagoniste de l'aldostérone, d'un risque de déshydratation (vomissements, diarrhées) ou de l'administration d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien.

5 En présence d'une kaliémie ≥ 5,5 mmol/L, la dose de l'antagoniste de l'aldostérone doit être réduite de moitié, jusqu'à atteindre une valeur < 5,5 mmol/L.

6 La mise en évidence d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/L impose l'arrêt immédiat du traitement et la recherche d'un facteur précipitant.

7 Ne pas oublier qu'une hémolyse du sang prélevé peut causer une pseudohyperkaliémie.

*Equation de Cockcroft-Gault pour estimer le taux de filtration glomérulaire (FG) à partir de la créatininémie (μmol/L) :

$$\text{FG (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 1,23}{\text{créatinine sérique (}\mu\text{mol/L)}} \times (0,85 \text{ chez la femme})$$

Tableau I : Précautions à prendre lors de la prescription d'un antagoniste de l'aldostérone (modifié à partir de la référence [19]).

3. ROSSIER BC, PRADERVAND S, SCHILD L, HUMMLER E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol*, 2002; 64: 877-97.
4. MIZUNO Y, YOSHIMURA M, YASUE H *et al.* Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*, 2001; 103: 72-7.
5. WEBER KT, BRILLA CG. Pathological hypertrophy and the cardiac interstitium: fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*, 1991; 83: 1849-65.
6. FUNDER JW. Cardiac synthesis of aldosterone: going, going, gone...? *Endocrinol*, 2004; 145: 4793-5.
7. STIER CT JR, CHANDER PN, ROCHA R. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev*, 2002; 10: 97-107.
8. EPSTEIN M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med*, 2006; 119: 912-9.
9. KAGAWA CM, CELLA JA, VAN ARMAN CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science*, 1957; 126: 1015-6.
10. MANTERO F, LUCARELLI G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. *Annales d'Endocrinologie*, 2000; 61: 52-60.
11. WEINBERGER MH, RONIKER B, KRAUSE SL, WEISS RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 2002; 15: 709-16.
12. PITT B, WHITE H, NICOLAU J *et al.* Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 425-31.
13. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-87.
14. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709-17.
15. BURGESS ED, LACOURCIERE Y, RUILOPE-URIESTE LM *et al.* Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther*, 2003; 25: 2388-404.
16. MANCIA G, GRASSI G, ZANCHETTI A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*, 2006; 24: 3-10.
17. CALHOUN DA. Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Progress Cardiovasc Dis*, 2006; 48: 387-96.
18. LANE DA, SHAH S, BEEVERS DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*, 2007; 25: 891-4.
19. PITT B. The role of aldosterone blockade in patients with heart failure. *Heart Failure Review*, 2005; 10: 79-83.