

SYMPOSIUM

Journées Françaises de l'Insuffisance Cardiaque

Du post-infarctus à l'insuffisance cardiaque : rôle de l'aldostérone

La fibrose myocardique est le dénominateur commun histologique au remodelage ventriculaire gauche tant du post-infarctus du myocarde que des deux formes d'insuffisance cardiaque, systolique et diastolique. Sa prévention et sa régression constituent une nouvelle cible thérapeutique. L'aldostérone joue un rôle clef dans la genèse de la fibrose myocardique et vasculaire. En post-infarctus du myocarde, elle participe à la formation des deux types de fibroses, réparatrice et pathologique, qui sont intimement liées. Cette hormone, découverte il y a 60 ans dans le cortex surrénalien, est en fait synthétisée au niveau de nombreux tissus, notamment du cœur et des vaisseaux, où elle joue un rôle autocrine, paracrine mais également endocrine. L'angiotensine 2 endogène présente dans ces tissus ainsi que le stress oxydatif au niveau vasculaire sont les principaux facteurs à l'origine de sa synthèse. Les actions de l'aldostérone sont multiples sur le système cardiovasculaire, intervenant en dehors de la régulation de la volémie et des processus fibrotiques, au niveau de la coagulation, des processus ischémiques, des courants ioniques potassiques avec donc des effets arythmogènes. L'aldostérone participe ainsi aux différentes étapes du remodelage ventriculaire du post-infarctus, intervenant notamment à la phase très précoce du remodelage électrique, survenant dès les premières minutes après l'infarctus, qui précède le remodelage mécanique.

Expérimentalement, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) bloquent le remodelage méca-

nique. Les manipulations génétiques chez les rats confirment le rôle de l'aldostérone. Spontanément, chez les rats hyposécréteurs d'aldostérone ou sous l'effet de l'éplérénone chez les rats hypersécréteurs d'aldostérone, on assiste à un blocage du remodelage après un infarctus avec une diminution de l'expression des gènes du collagène de type 1 et du type 3, une cicatrice plus musculaire et moins fibreuse. Ces expérimentations animales ont révélé que les effets des ARM vont au-delà du simple blocage de l'aldostérone seule, car ils bloquent les effets de l'hyperaldostéronisme mais également de l'hypercorticisme. En effet, les glucocorticoïdes stimulent les récepteurs minéralocorticoïdes, les ARM en bloquant ces récepteurs ont une action à la fois sur l'aldostérone et sur l'excès de cortisol.

Chez l'homme, cette activation neuro-hormonale, très précoce au cours de l'infarctus, est associée à une surmortalité, tant à la phase aiguë qu'à moyen et long terme. Les taux d'aldostérone et de cortisol sont ainsi des facteurs indépendants de mortalité en post-infarctus. L'éplérénone, en post-infarctus du myocarde, diminue les taux des PIIINP, qui est un marqueur du turnover du collagène, traduisant une diminution des processus fibrotiques et une prévention du remodelage. Les effets bénéfiques des ARM ne se limitent pas au myocarde. L'administration intraveineuse de soludactone au cours d'une angioplastie primaire améliore la reperfusion coronaire. L'aldostérone intervient donc à de nombreuses étapes du remodelage ventriculaire du post-

infarctus et les ARM sont au centre de sa prise en charge thérapeutique.

En clinique, malgré les progrès de la reperfusion coronarienne, le remodelage ventriculaire reste un réel problème. En effet, l'incidence de la dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus reste très élevée : 42 % dans le registre VALIANT, avec approximativement la moitié de formes asymptomatiques ; données retrouvées par le registre français OPTIMIST. Cette dysfonction ventriculaire possède une grande valeur pronostique, l'existence de signes d'insuffisance cardiaque multiplie par 3,8 la mortalité à 6 mois dans le registre GRACE et une diminution de la fraction d'éjection est associée à une surmortalité, notamment le premier mois du post-infarctus du fait d'une majoration du risque de mort subite. Le blocage précoce des récepteurs minéralocorticoïdes diminue ce risque en prévenant notamment les arythmies. Ainsi dans l'essai EPHEsus, l'éplérénone diminue le risque de décès notamment subit, effet particulièrement marqué au cours du 1^{er} mois où elle diminue de 31 % la mortalité totale et de 37 % le risque de mort subite. Cet effet bénéfique est d'autant plus marqué que son administration est précoce, dès le 3^e jour du post-infarctus comme l'a révélé une analyse post-hoc. Ainsi, l'éplérénone doit être administrée entre le 3^e et le 7^e jour suivant un infarctus compliqué de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. Deux études sont en cours, REMINDER avec l'éplérénone dont les inclusions sont terminées et ALBATROS avec la spironolactone, pour déterminer si un

blocage plus précoce dès les premiers jours pourrait être utile chez tous les patients présentant un infarctus du myocarde.

En 2011, les recommandations de l'ESC sur les SCA sans sus-décalage du segment ST ont intégré ces données, les ARM étant indiqués avec une recommandation de niveau I et de classe A en cas de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. En 2012, les recommandations de l'ESC sur les SCA avec sus-décalage du segment ST ont également précisé la place des ARM. Ils sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère, avec une recommandation de niveau I et de classe B, et en cas de dysfonction ventriculaire gauche, avec une recommandation également de niveau I et de classe B, l'éplérénone ayant le niveau de preuve le plus élevé dans ces indications. Ainsi les ARM doivent être prescrits après un IDM compliqué de dysfonction ventriculaire gauche, qu'elle soit symptomatique ou non, dès le 3^e jour et probablement en fait encore plus précocement, si la fonction rénale et la kaliémie l'autorisent sous surveillance biologique stricte. La différence de niveau de preuve entre les SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST tient au fait que les auteurs des recommandations aient tenu compte ou non du contexte (les données sur l'insuffisance cardiaque) et non uniquement des résultats de l'étude EPHEsus d'où découlent ces recommandations et dans lesquels les bénéfices de l'éplérénone étaient identiques dans ces deux sous-groupes de SCA, même si le niveau de risque et donc l'impact thérapeutique de l'éplérénone sont différents entre ces deux types de SCA. Logiquement, une seule étude d'envergure ayant été réalisée, les recommandations devraient être de niveau I et de classe B, quel que soit le type de SCA.

Les ARM font ainsi partie des classes thérapeutiques à très haut niveau de preuve, trois essais concordants, RALES, EPHEsus et EMPHASIS, portant sur des populations très différentes mais unies par l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche, ayant démontré leur bénéfice. De plus, les résultats sont identiques au cours des analyses en sous-groupes de ces trois études, démontrant la très grande consistance des résultats. Les bénéfices des ARM sont en particulier retrouvés dans les sous-groupes à risque d'hyperkaliémie, sujets âgés, diabétiques et insuffisants rénaux modérés, avec une tolérance satisfaisante. De plus, ce bénéfice n'est pas secondaire à un blocage non optimal du système rénine-angiotensine, qui aurait pu être lié à la dose d'IEC ou d'ARA2 utilisée, puisque les résultats sont identiques chez les patients dont la posologie d'IEC/ARA2 est $>$ ou $<$ à 50 % de leur dose cible.

Bien que la tolérance des ARM ait été satisfaisante dans ces différents essais, la fréquence du syndrome cardiorénal de type 2, plus de 30 % des insuffisants cardiaques chroniques étant insuffisants rénaux, fait que les insuffisants cardiaques sont soumis à un risque d'hyperkaliémie du fait de leur maladie. Pour prévenir le risque d'hyperkaliémie induit par les ARM, qui bien que biologiquement fréquent est le plus souvent sans conséquence clinique, il faut respecter un protocole simple : contre-indication des ARM si le DFG est $<$ 30 mL/min, demi-dose d'ARM si le DFG est $<$ 60 mL/min, surveillance biologique stricte. En sachant que la survenue d'une hyperkaliémie sous ARM n'interdit pas la réintroduction de ces derniers après sa correction. Ainsi, les médicaments de l'insuffisance cardiaque nécessitent une surveillance de la kaliémie et de la créatininémie comme une anticoagulation par AVK impose un suivi de l'INR. Si la kaliémie est $>$ 5,5 mmol/L

ou la créatininémie $>$ 220 μ mol/L, la posologie d'ARM doit être divisée par 2 ; si la kaliémie est $>$ 6 mmol/L ou la créatininémie $>$ 300 μ mol/L les ARM doivent être arrêtés. En cas de survenue d'une situation pouvant générer une hypovolémie par déshydratation et donc une insuffisance rénale fonctionnelle, comme des diarrhées et/ou des vomissements, les ARM doivent être transitoirement arrêtés.

En 2012, les recommandations de l'ESC ont confirmé la place des ARM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les ARM étant indiqués avec une recommandation de niveau I et de classe A dans l'insuffisance cardiaque systolique de stade II à IV de la NYHA. Ainsi le traitement de ce type d'insuffisance cardiaque repose sur 4 classes médicamenteuses : les IEC/ARA2, les bêtabloquants, les diurétiques et les ARM. Dans l'avenir, les indications des ARM pourraient s'élargir à l'insuffisance cardiaque diastolique, si les résultats de l'étude TOP-CAT sont positifs (ce qui est possible puisque le NHLBI qui l'a générée et en suit les résultats la laisse se poursuivre), voire à l'insuffisance cardiaque aiguë. En effet, dans l'essai EVEREST, les concentrations plasmatiques d'aldostérone à l'admission de patients hospitalisés pour décompensation possèdent une valeur pronostique à long terme, des taux élevés étant associés à une augmentation du risque de décès et de réhospitalisation. Enfin, comme l'ont été avec succès les IEC mais non les ARA2, les ARM mériteraient d'être essayés à une phase plus précoce de la maladie athéromateuse pour prévenir les complications cardiovasculaires chez les sujets à haut risque.

M. Galinier
Service de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.