



# L'éplérénone: un antagoniste sélectif du récepteur aux minéralocorticoïdes


Bruno Vogt<sup>a</sup>, Bernard Waeber<sup>a,b</sup>, Michel Burnier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie/Consultation d'hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Division de physiopathologie clinique, CHUV, 1011 Lausanne

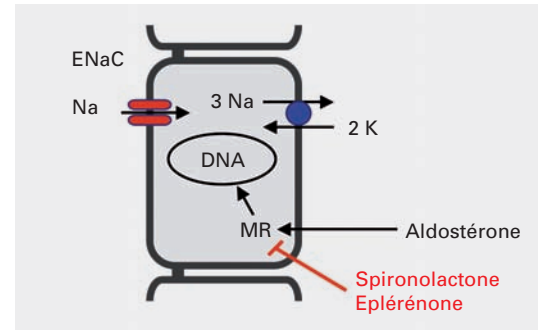
## Introduction

L'aldostérone est le minéralocorticoïde le plus important dans la régulation de l'équilibre du sodium. Elle joue un rôle central dans le métabolisme des électrolytes et la régulation de la pression artérielle. L'aldostérone stimule le récepteur aux minéralocorticoïdes du tubule collecteur cortical et provoque la réabsorption du Na et l'excrétion du K [1]. Le mode d'action de l'aldostérone peut conduire à une hypertension artérielle et à une hypokaliémie. C'est le cas lors d'hyperaldostéronisme primaire qui provoque une hypertension de «volume». Il paraît donc logique d'antagoniser directement l'action de l'aldostérone au niveau du récepteur aux minéralocorticoïdes. La spironolactone est le premier antagoniste compétitif de l'aldostérone, découvert il y a 50 ans (fig. 1  [2]). L'efficacité de la spironolactone a été prouvée dans de nombreuses études cliniques [3]. L'aldostérone stimule aussi la fibrogenèse myocardique d'autant plus que l'apport en Na est élevé [4, 5]. La spironolactone a donc un effet favorable chez les patients avec insuffisance cardiaque [6, 7] (fig. 2 ). Malheureusement, la spironolactone a des effets secondaires désagréables liés à son effet progestatif et antiandrogénique: gynécomastie, impuissance, règles irrégulières, parfois aménorrhée [3]. La gynécomastie est dépendante de la dose [8].

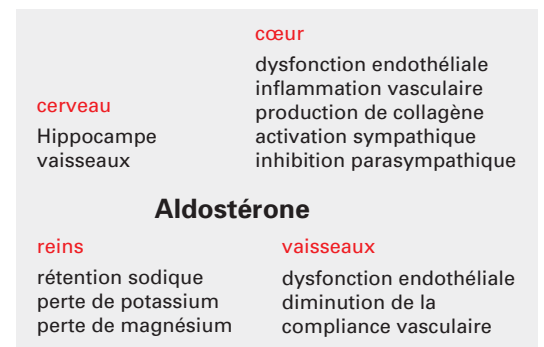
## Eplérénone

L'éplérénone est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments: les inhibiteurs sélectifs des récepteurs de l'aldostérone. Cette substance devrait conserver les avantages de la spironolactone tout en minimisant ses effets secondaires. La structure chimique de l'éplérénone est proche de celle de l'aldostérone et de la spironolactone (fig. 3 .

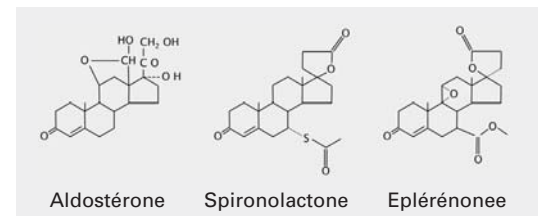
L'éplérénone, comparé à la spironolactone a une affinité 15-20 fois plus faible pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes et une affinité 500 fois plus petite pour les récepteurs aux androgènes et à la progestérone, Ceci explique le meilleur «profil hormonal» de l'éplérénone [9]. En effet, l'éplérénone provoque moins d'effets secondaires hormonaux comparé à la spironolactone. Dans l'étude EPHEsus, la survenue de gynéco-



**Figure 1**  
Mécanisme d'action de la spironolactone et de l'éplérénone sur le récepteur aux minéralocorticoïdes des cellules principales du tube collecteur cortical.



**Figure 2**  
L'action de l'aldostérone n'est pas limitée au rein mais elle agit sur d'autres organes, en particulier le système cardiovasculaire.



**Figure 3**  
Structures apparentées de l'aldostérone, de la spironolactone et de l'éplérénone.

Conflits d'intérêts: les auteurs affirment n'avoir aucune relation particulière avec la firme qui produit la substance examinée.


mastie chez les patients traités à l'éplérénone a été la même que dans le groupe placebo contrairement à l'étude RALES où la gynécomastie a été plus fréquente dans le groupe spironolactone (tab. 1  [6, 10].

Tableau 1. Gynécomastie: spironolactone vs éplérénone.

	n	Gynécomastie	
EPHESUS			
Eplérénone	3308	12 (0,5)	
Placebo	3301	14 (0,6)	p = 0,70
RALES			
Spironolactone	822	55 (9)	
Placebo	841	8 (1)	p = <0,001

### Pharmacocinétique et pharmacodynamique

La biodisponibilité de l'éplérénone est >90%, celle de la spironolactone étant de 50–90% (tab. 2 [4]). La demi-vie est de 3,5 à 5 h. L'éplérénone est métabolisée par le foie par le cytochrome P4503A4. La plupart des métabolites inactifs sont excrétés dans l'urine, certains dans les selles (tab. 2).

Une augmentation des doses d'éplérénone conduit à une baisse accrue de la pression artérielle. L'éplérénone ayant une affinité moindre pour le récepteur aux minéralocorticoïdes que la spironolactone, les doses doivent parfois être augmentées. L'administration deux fois par jour paraît avoir un effet plus important sur la pression artérielle de 24 heures qu'une administration une fois par jour, mais l'effet est non significatif (tab. 3 [5]) [11]. L'hyperkaliémie est aussi importante qu'avec la spironolactone, ce qui impose des contrôles tout aussi stricts.

Tableau 2. Pharmacocinétique de l'éplérénone et de la spironolactone.

	Biodisponibilité	T <sub>1/2</sub> (h)	Elimination
Eplérénone	>90%	3,5–5	Foie, P-450 3A4, Métabolites inactifs, Urine 66%, Fèces 32%
Spironolactone	~50–90%	10–20	Foie, P-450, Métabolites actifs (Canrenoate, Canrenone), Urine 53%, Fèces 20%

Tableau 3. Eplérénone: tension artérielle et potassium.

TA 24-h mm Hg	n	Δ TA syst	Δ TA diast	Δ K
Placebo	53	0,0	0,4	-0,02
Eplérénone				
50 mg/d	54	-6,2	-5,1	0,11
100 mg/d	49	-9,6	-5,6	0,08
400 mg/d	56	-13,7	-7,7	0,36
2 × 25 mg/d	55	-7,5	-4,1	0,16
2 × 50 mg/d	54	-11,6	-6,6	0,15
2 × 200 mg/d	48	-16,1	-9,0	0,33
Spironolactone				
2 × 50 mg/d	48	-15,8	-8,7	0,30

### Eplérénone et insuffisance cardiaque

L'aldostérone ne règle pas seulement le transport du Na par le rein (fig. 1) mais agit aussi sur le cœur et joue ainsi un rôle important dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque (fig. 2). Le blocage des récepteurs aux minéralocorticoïdes par la spironolactone (RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study) ou par l'éplérénone (EPHESUS: Eplerenon Post Acute Myocardial Heart Failure Efficacy and Survival Study) chez des patients avec une grave insuffisance cardiaque a conduit à une baisse significative de la mortalité et de la morbidité [6, 10]. Dans EPHESUS, 25 mg d'éplérénone ou un placebo ont été administrés à 6632 patients post infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection (FE) ≤40%. Un mois plus tard, une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 32% dans le groupe éplérénone comparé au placebo était constatée. Si ces résultats sont impressionnants, il faut rappeler que les patients de l'étude EPHE-SUS ont reçu l'éplérénone en plus du traitement standard de l'insuffisance cardiaque [10].

La mise sur le marché suisse de l'éplérénone (INSPIRA®) est basée sur les données tirées de l'étude EPHESUS [10]: patients post infarctus du myocarde, stables, avec une insuffisance ventriculaire gauche (FE ≤40%) associé à des signes cliniques d'insuffisance cardiaque traités de manière classique y compris les bêtabloquants. Les bêtabloquants pouvant augmenter la kaliémie, le dosage de l'éplérénone doit être prudent et la kaliémie surveillée étroitement. Le mécanisme exact de l'effet favorable sur le cœur défaillant n'est pas connu. Les observations intéressantes tirées de l'expérimentation animale montrent un rôle plus important qu'imaginé auparavant du Na et du K dans la fibrose du myocarde induite par l'aldostérone [5, 12]. La réduction de l'apport de Na ainsi que la correction d'une hypokaliémie sont un ajout important à la réduction des complications cardiovasculaires. Dans cette optique, on doit se demander si de futures études avec la spironolactone ou l'éplérénone ne devraient pas comprendre une comparaison avec des diurétiques d'épargne potassique (amiloride ou triamtérène) plutôt qu'avec un placebo. Ceci devrait permettre de mieux comprendre le rôle exact des antagonistes de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque.

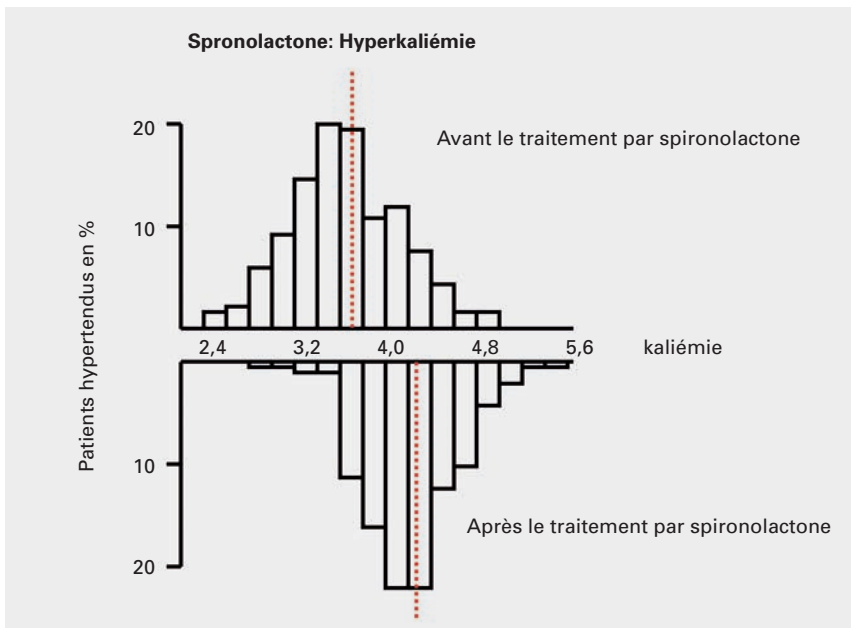
### Eplérénone et hypertension artérielle

L'éplérénone abaisse la pression artérielle proportionnellement à la dose administrée, entre 50 et 400 mg/j [11]. L'effet est similaire à celui de la spironolactone avec moins d'effets secondaires hormonaux [10]. L'éplérénone est plus efficace chez les patients avec une rénine basse [11, 13, 14]. Dans une étude de 586 patients hyperten-

des traités pendant 14 mois avec l'éplérénone, le traitement a été interrompu chez 16,7% par manque d'effet sur la pression et chez 6,8% à cause d'effets secondaires [15]. Les hommes ont souffert de gynécomastie (3%) et d'impuissance (0,7%). Des douleurs mammaires (0,7%) et des troubles des règles (2,5%) ont été constatés chez les femmes. Une hyperkaliémie chez 2,4% des patients a conduit à l'arrêt du traitement. En Suisse, l'indication «hypertension artérielle» pour l'éplérénone n'est pas reconnue.

## Eplérénone et K

L'éplérénone et la spironolactone peuvent conduire à une hyperkaliémie qui peut menacer la vie, particulièrement chez les patients en insuffisance rénale chronique et/ou traités par un IEC. Particulièrement menacés sont aussi les patients qui ont tendance à l'hyperkaliémie comme les diabétiques ou ceux qui présentent un syndrome hyporénine hypoaldostérone. Les patients avec insuffisance cardiaque traités avec l'éplérénone doivent impérativement subir des contrôles réguliers de la kaliémie et de la créatinine sérique. Il faut aussi savoir qu'il existe toujours des patients qui s'éloignent de manière importante des valeurs moyennes comme cela a été montré pour la spironolactone (fig. 4) [8]. C'est aussi valable pour l'éplérénone [10]. Il n'existe pas de données pour les patients dialysés. Il est possible, avec une grande prudence, de prescrire l'éplérénone, en analogie avec ce qui a été montré pour la spironolactone [16].



**Figure 4**  
Kaliémie chez de patients souffrant d'hypertension artérielle traités par spironolactone. Bien que l'augmentation moyenne ne soit «que» de 0,6mmol/L, beaucoup de patients se situent dans les zones dangereuses (selon [8]).

## Conclusion

L'éplérénone est une nouvelle substance importante mise sur le marché qui conjugue les avantages de la spironolactone avec moins d'effets secondaires. L'éplérénone a sûrement sa place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère post infarctus, où ce médicament abaisse la morbidité et la mortalité. L'éplérénone n'est pas admis pour le traitement de l'hypertension artérielle. Pourtant, une indication intéressante est le traitement de l'hypertension chez les patients qui ont bien répondu à la spironolactone mais qui ont présenté des effets secondaires de nature hormonale.

## Références

- 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.
- Kagawa CM, Cella JA, Van Arman CG. Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. *Science* 1957;126(3281):1015.
- Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2000;61(1):52.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83(6):1849.
- Wang Q, Clement S, Gabbiani G, et al. Chronic hyperaldosteronism in a transgenic mouse model fails to induce cardiac remodeling and fibrosis under a normal-salt diet. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(6):F1178.
- 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(10):709.
- Pitt B. The role of aldosterone blockade in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):79.
- Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820.
- Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:89.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309.
- Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):709.
- Wang Q, Domenighetti AA, Pedrazzini T, Burnier M. Potassium supplementation reduces cardiac and renal hypertrophy independent of blood pressure in DOCA/salt mice. *Hypertension* 2005;46(3):547.
- Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J.* 2005;150(3):426.
- Flack JM, Oparil S, Pratt JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):148.
- Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther.* 2003;25(9):2388.
- Saudan P, Mach F, Perneger T, et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2359.

## Questions au fabricant

1. Pourquoi l'étude EPHESUS a-t-elle comparé l'éplérénone à un placebo et pas à un autre diurétique d'épargne potassique?

Existe-t-il des études comparant éplérénone et amiloride ou triamtérène?

Dans l'étude EPHESUS, placebo contrôlée, on a cherché à savoir si des patients, peu après un infarctus du myocarde, avec une dysfonction ventriculaire gauche et des signes d'insuffisance cardiaque pouvaient bénéficier de l'éplérénone associé à un traitement de bêtabloquants de diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de sartans. Il n'existait pas, avant EPHESUS, de données sur l'utilisation d'éplérénone chez de tels patients. Il fallait donc inclure un bras placebo pour pouvoir évaluer un effet de l'éplérénone sur la mortalité et la morbidité post infarctus du myocarde [1].

A notre connaissance, il n'existe pas, dans les indications autorisées par Swissmedic, d'études comparant éplérénone à amiloride ou triamtérène.

2. Les patients avec un diabète et un syndrome hyporénine hypoaldostérone sont-ils plus à risque d'hyperkaliémie lors d'un traitement à l'éplérénone?

Le mécanisme d'action de l'éplérénone peut entraîner une hyperkaliémie notamment en cas d'insuffisance rénale. Les diabétiques présentent un risque accru d'hyperkaliémie. Bien que les données d'EPHESUS ne concernent que les diabétiques de type II avec microalbuminurie, il n'a été constaté une hyperkaliémie que dans un petit nombre de patients [2].

Un syndrome hyporénine hypoaldostérone comme cause d'hyperkaliémie est aussi possible [3]. Pfizer n'a entrepris aucune étude concernant l'influence de l'éplérénone dans cette situation. On peut toutefois supputer un risque augmenté d'hyperkaliémie dans ces circonstances vu les mécanismes d'action du produit.

3. Est-ce que Pfizer envisage un élargissement de l'indication de l'éplérénone au traitement de l'hypertension artérielle?

En Suisse, ce n'est pas le cas actuellement.

Correspondance:  
Pfizer AG  
Schärenmoosstrasse 99  
Postfach  
8052 Zürich

## Références

1 Pitt B et al. for the EPHESUS Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.

2 Arzneimittelkompendium der Schweiz 2007, Fachinformation Inspra (Eplerenon).

3 Torpy DJ et al. Hyper- and hypoaldosteronism. *Vitamins and Hormones* 1999;57:177-216.