

Des taux d'aldostéronémie élevés à l'admission sont associés à un risque de décès chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST

Farzin Beygui, MD, PhD ; Jean-Philippe Collet, MD, PhD ; Jean-Jacques Benoliel, MD, PhD ;
Nicolas Vignolles, BSc ; Raphaëlle Dumaine, MD ; Olivier Barthélémy, MD ;
Gilles Montalescot, MD, PhD

Le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est considéré comme une stratégie thérapeutique essentielle après un infarctus du myocarde, que celui-ci s'accompagne ou non d'une insuffisance cardiaque congestive.¹ Récemment, une diminution de la mortalité a également été rattachée à l'administration d'éplérénone, un inhibiteur des récepteurs minéralocorticoïdes, en sus d'un traitement optimal comprenant un inhibiteur de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine, après un infarctus du myocarde aigu s'accompagnant d'insuffisance cardiaque congestive.²

Il a été démontré que l'aldostérone, médiateur final du système rénine-angiotensine-aldostérone, exerce des effets toxiques sur le myocarde,³⁻⁵ lesquels ne sont que partiellement et transitoirement abolis par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.³⁻⁸ Bien que de précédentes études aient rapporté la présence de taux plasmatiques élevés d'aldostérone chez des patients atteints d'infarctus du

Reçu le 18 avril 2006 ; révision reçue le 12 septembre 2006 ; accepté le 29 septembre 2006.

Service de Cardiologie et INSERM U 856 (F.B., J.-P.C., N.V., R.D., O.B., G.M.) et Laboratoire de Biochimie (J.-J.B.), INSERM U 713, Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Correspondance : Professeur Gilles Montalescot, Institut de Cardiologie, Bureau 2-236, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83, bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France. E-mail : gilles.montalescot@psl.aphp.fr

© 2007 Lippincott, Williams & Wilkins

Circulation est disponible sur <http://www.circulationaha.org>

myocarde, la portée de ces observations a le plus souvent été limitée par la petite taille de ces études, l'hétérogénéité des populations étudiées, la mesure tardive de l'aldostéronémie (souvent plusieurs jours à plusieurs mois après la survenue de l'infarctus du myocarde) et le caractère peu concluant du lien établi entre l'aldostéronémie et les événements cliniques ultérieurs.⁹⁻¹²

La présente étude avait pour objet d'évaluer la libération plasmatique précoce d'aldostérone chez les patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) dans les 24 heures ayant suivi le début des symptômes et de déterminer si, chez de tels patients, il existe un lien entre l'aldostéronémie et la survenue d'événements cliniques péjoratifs. Tous les patients relevaient de la réalisation immédiate d'une angioplastie coronaire percutanée (ACP) primaire et ont fait l'objet d'une surveillance étroite sur une période de 6 mois afin de dépister les complications cliniques.

Méthodes

Population de l'étude

L'étude a porté sur les patients consécutifs adressés à un centre hospitalo-universitaire entre le 1^{er} janvier 2004, et le 5 mai 2005 en vue d'une ACP primaire pour STEMI aigu dans les 24 heures ayant suivi le début des symptômes et chez lesquels l'angiographie initiale avait permis d'identifier l'artère responsable de l'infarctus. Le diagnostic de STEMI imposant un cathétérisme en urgence a reposé sur l'existence conjointe d'une douleur thoracique ayant duré plus de 30 minutes et d'un sus-décalage du segment ST excédant 0,2 mV dans au moins deux dérivations ECG contiguës. Des prélèvements sanguins ont été effectués chez tous les patients qui répondaient à ces critères. Les dosages biologiques ont été uniquement effectués chez les patients pour lesquels un diagnostic de STEMI avait été formulé à la sortie de l'hôpital, qui ont donc constitué la population finale de l'étude, ce qui a conduit à exclure tous les patients ayant fait l'objet d'un cathétérisme en urgence pour une pathologie autre qu'un STEMI, une myocardite aiguë ou une douleur thoracique d'origine non cardiaque. Tous les patients ont fourni leur consentement éclairé et l'étude a été approuvée par le comité d'éthique de notre hôpital.

Coronarographie et ACP

Préalablement à l'intervention, les patients ont tous reçu de l'héparine (100 UI/kg IV) ou de l'énoxaparine (0,5 mg/kg IV), de l'aspirine (500 mg IV) et du clopidogrel (300 mg *per os*). De l'abciximab (bolus IV de 0,25 mg/kg, suivi d'une perfusion de 0,125 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ sur 12 heures à un débit maximal de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$) a été systématiquement administré à tous les patients avant la ACP, sauf contre-indication avérée. La coronarographie a été pratiquée en utilisant une voie d'abord radiale ou fémorale selon la technique de Judkins. Le flux coronaire antérograde a été coté visuellement conformément à la classification TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction [thrombolyse dans l'infarctus du myocarde]).¹³ La reperfusion mécanique a été considérée comme réussie si, à l'examen visuel de l'artère responsable de l'infarctus, le diamètre de la sténose était inférieur à 30 % et le flux TIMI de grade 3. À l'issue de l'ACP, les patients ont reçu quotidiennement 75 mg de clopidogrel et 75 mg d'aspirine, cela étant complété, le cas échéant, par l'administration de bêtabloquants, de statines et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Dosages biologiques

Des prélèvements sanguins ont été effectués par l'intermédiaire de la gaine d'introduction artérielle, avant le cathétérisme cardiaque, les patients étant placés en décubitus dorsal. Les prélèvements ont été centrifugés dans les 30 minutes qui ont suivi et des aliquotes de 1 ml

de plasma ont été conservées à -80°C . Les taux plasmatiques d'aldostérone ont été mesurés au moyen d'un kit de dosage radio-immunologique du commerce (ALDO-RIACT, Schering AG, Berlin, Allemagne). Les valeurs considérées comme normales sont comprises entre 42 et 201 pg/ml. D'autres prélèvements sanguins ont été effectués en vue de dosages de routine, dont ceux de la troponine I et de la créatinine. La clairance de la créatinine a été calculée en utilisant la formule de Cockcroft et Gault.¹⁴

Événements intrahospitaliers et suivi

Les événements survenus durant l'hospitalisation ont été recensés sur un mode prospectif et regroupaient les décès, les réanimations suite à un arrêt cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux, les récurrences de STEMI ayant nécessité un cathétérisme en urgence, les revascularisations en urgence de l'artère responsable de l'infarctus, les épisodes ischémiques récidivants (définis par la réapparition d'une douleur thoracique s'accompagnant de modifications dynamiques de l'ECG telles qu'un sous-décalage du segment ST ou une inversion de l'onde T), l'apparition ou l'aggravation d'un épisode d'insuffisance cardiaque (définie par une augmentation d'au moins une classe de Killip et/ou la nécessité d'instaurer un traitement par diurétique ou dobutamine ou d'en augmenter la posologie), la survenue d'une tachycardie ventriculaire (définie par un minimum de trois extrasystoles ventriculaires consécutives) pendant le séjour en unité de soins intensifs coronaires, les fibrillations ventriculaires, les syndromes hémorragiques majeurs (définis par toute hémorragie ayant entraîné le décès, ayant imposé une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine ou dont le siège était rétro-péritonéal, intraoculaire ou intracrânien). Les renseignements relatifs aux décès ont été recueillis sur une période de 6 mois en contactant les patients, leurs proches ou leur médecin traitant directement, par courrier ou par téléphone.

Analyse statistique

Les critères de jugement principal et secondaire de l'étude ont été définis comme étant respectivement la mortalité et le critère de jugement composite à savoir la survenue d'un décès ou d'une réanimation suite à un arrêt cardiaque au cours du suivi. Les taux d'aldostérone ont été classés en quartiles définissant quatre groupes de patients. La relation entre l'aldostéronémie et les critères de jugement principal et secondaire a été évaluée en utilisant un modèle par régression de Cox multivariée dont les covariables étaient l'âge, la classe de Killip et le statut de reperfusion. Nous avons employé des variables indicatives de l'appartenance aux différents quartiles de valeurs d'aldostéronémie. Les risques relatifs ajustés ont ainsi été calculés pour les patients de chacun des trois quartiles supérieurs comparativement au quartile le plus faible (quartile de référence).

Des courbes de survie ont été dressées en utilisant la méthode des tables de Kaplan-Meier. Un test du log-rank a été employé pour établir les différences statistiques en termes de survie. Les événements survenus pendant l'hospitalisation ont été analysés en ayant recours à un test du χ^2 ou à un test exact de Fisher afin d'effectuer des comparaisons globales entre les groupes définis par les quartiles d'aldostéronémie. Les valeurs de probabilité inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses ont été réalisées au moyen d'un progiciel SAS version 8.2 (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

Les auteurs ont eu libre accès aux données et garantissent leur intégrité. Tous les auteurs ont lu et avalisé la version finale du manuscrit.

Résultats

Caractéristiques initiales

L'étude a porté sur une cohorte de 356 patients consécutifs hospitalisés pour un STEMI dans les 24 heures ayant suivi le début des symptômes et ayant fait l'objet d'un cathétérisme cardiaque en urgence. Une ACP a été tentée chez 346 sujets

(97 %), avec pose chez chacun d'eux d'au moins un stent coronaire en métal nu. Les interventions ont été considérées comme couronnées de succès chez 310 patients (90 %). La coronaroplastie n'a pas été tentée chez quatre patients ayant présenté une complète reperfusion spontanée, définie par une sténose de diamètre inférieur à 30 % et un flux TIMI de grade 3 lors de l'angiographie initiale, ainsi que chez six autres patients qui présentaient une occlusion coronaire distale et ont donc été considérés comme ne justifiant pas une revascularisation mécanique. Chez 314 patients (88 %), l'intervention a été suivie d'une reperfusion complète. Les caractéristiques cliniques initiales de la population de l'étude sont résumées dans le Tableau 1, qui montre qu'il s'agissait de patients atteints d'un STEMI, exposés à un risque modéré à élevé : 21 % d'entre eux étaient âgés de 75 ans ou plus, 20 % avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 14 % avaient déjà fait l'objet d'interventions de revascularisation, 41 % étaient atteints d'un infarctus myocardique de siège antérieur et 5 % avaient présenté un choc cardiogénique. Au sein de la cohorte, 299 patients (84 %) avaient reçu de l'abciximab, 257 (86 %) d'entre eux ayant reçu le médicament pendant

leur transfert ou à leur admission, mais avant l'insertion de la gaine d'introduction de l'ACP et la réalisation de la coronarographie. Les caractéristiques angiographiques et biologiques de la cohorte, résumées dans le Tableau 2, montrent qu'il s'agissait d'une population représentative des patients relevant d'une ACP primaire, la moitié des sujets étant atteints de coronaropathies pluritronculaires et une minorité d'entre eux ayant présenté des artères perméables lors du cathétérisme. Le taux de 32 % de patients ayant montré des flux TIMI de grade 2 ou 3 pourrait s'expliquer par l'administration d'abciximab préalablement au cathétérisme chez une majorité de patients de cette série.

La distribution des taux d'aldostérone n'était pas homogène au sein de la population de l'étude, ce qui s'est traduit par une valeur médiane de 65,75 pg/ml et un intervalle interquartile de 132,95 pg/ml. La population totale a été répartie en quatre groupes de 89 patients chacun en fonction des quartiles d'aldostéronémie. Ces quartiles ont été respectivement définis par des valeurs d'aldostéronémie inférieures à 31,05 pg/ml, comprises entre 31,05 et 65,74 pg/ml, comprises entre 65,75 et 163,99 pg/ml et égales ou supérieures à 164 pg/ml.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques initiales des patients à leur entrée à l'hôpital

Caractéristiques	Total (n = 356)
Age, années, moyenne \pm ET (extrêmes)	62 \pm 14 (28–97)
Hommes, n (%)	281 (79)
Hypertension systémique, n (%)	145 (41)
Diabète, n (%)	61 (17)
Hypercholestérolémie, n (%)	168 (47)
Tabagisme actuel, n (%)	173 (49)
Indice de masse corporelle, kg/m ² , moyenne \pm ET	25,7 \pm 4,2
Antécédents d'infarctus du myocarde, n (%)	71 (20)
Antécédents d'ACP, n (%)	40 (11)
Antécédents de pontage aorto-coronaire, n (%)	10 (3)
Antécédents d'accident vasculaire cérébral, n (%)	17 (5)
Traitements prescrits avant l'entrée, n (%)	
Aspirine	72 (20)
Statine	63 (18)
Bêtabloquant	47 (13)
IEC	46 (13)
Fréquence cardiaque à l'entrée, battements/min, moyenne \pm ET	78 \pm 19
Pression artérielle systolique à l'entrée, mmHg, moyenne \pm ET	126 \pm 28
Classe de Killip à l'entrée, n (%)	
1	297 (83)
2	30 (9)
3	12 (3)
4	17 (5)
Siège de l'infarctus, n (%)	
Paroi antérieure	146 (41)
Paroi inférieure	165 (46)
Paroi latérale	45 (13)

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Événements intrahospitaliers

Vingt-trois patients (6,5 %) sont décédés pendant leur hospitalisation. La cause du décès était cardiaque chez 22 d'entre eux (trouble du rythme ventriculaire réfractaire dans 11 cas, insuffisance cardiaque réfractaire dans 10 autres cas et rupture de la paroi libre ventriculaire gauche dans le dernier cas) et extracardiaque chez le 23^{ème} sujet (choc hémorragique). Vingt et un patients victimes d'arrêts cardiaques ont pu être

Tableau 2. Caractéristiques angiographiques et biologiques

Caractéristiques	Total (n = 356)
Caractéristiques angiographiques	
Temps écoulé entre le début des symptômes et l'insertion de la gaine, h, moyenne \pm ET	4,8 \pm 4,2
Coronaropathie pluritronculaire, n (%)	171 (48)
Artère responsable de l'infarctus, n (%)	
Interventriculaire antérieure	151 (42,4)
Circonflexe gauche	69 (19,4)
Artère coronaire droite	132 (37,1)
Tronc de l'artère coronaire gauche	1 (0,2)
Greffon veineux saphène	3 (0,8)
Grade du flux TIMI lors de la première angiographie, n (%)	
0	224 (63)
1	18 (5)
2	28 (8)
3	86 (24)
Administration d'abciximab, n (%)	299 (84)
Reperfusion coronaire complète, n (%)	314 (88)
Caractéristiques biologiques	
Taux de troponine I, μ g/l, moyenne \pm ET	9,5 \pm 32,7
Clairance de la créatinine, ml/min, moyenne \pm ET	81 \pm 33
Aldostéronémie, pg/ml, médiane/IQ	65,8/133

IQ : intervalle interquartile.

réanimés. Seulement 9 d'entre eux ont survécu au-delà de leur hospitalisation.

Des tachyarythmies ventriculaires et des fibrillations ventriculaires sont survenues chez, respectivement, 39 (11 %) et 19 patients (5,3 %). Les événements ischémiques suivants se sont produits pendant l'hospitalisation : accidents vasculaires cérébraux de type ischémique chez 2 patients (0,6 %), récurrences de STEMI chez 4 sujets (1,1 %), épisodes angoreux récidivants chez 17 patients (4,8 %) et réalisations d'une ACP en urgence chez 8 autres sujets (2,3 %). Aucun patient n'a fait l'objet d'un pontage aorto-coronaire. L'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive a été enregistrée chez 61 patients (17,1 %). Douze patients (3,4 %) ont présenté des hémorragies graves, dont aucune n'a été de siège intracrânien.

La Figure 1 présente les taux d'événements intrahospitaliers recensés dans les différents groupes en fonction des quartiles initiaux de valeurs d'aldostéronémie, faisant apparaître une augmentation presque linéaire des taux de mortalité ($p = 0,01$), de décès de cause cardiovasculaire ($p = 0,03$), de fibrillations ventriculaires ($p = 0,02$) et de réanimations suite à un arrêt cardiaque ($p = 0,01$), ainsi que de l'incidence des insuffisances cardiaques nouvellement apparues ou qui se sont aggravées ($p = 0,005$), du 1^{er} quartile au 4^{ème} quartile. En revanche, la distribution des événements ischémiques a été relativement homogène entre les quatre quartiles.

Suivi à six mois

Sept décès sont survenus entre la sortie de l'hôpital et le 30^{ème} jour de suivi. Les taux de survie à 30 jours ont été de, respectivement, $96,6 \pm 1,9 \%$, $93,3 \pm 2,7 \%$, $93,1 \pm 2,7 \%$ et

$82,8 \pm 4,0 \%$ dans les quartiles 1 à 4. Le suivi a été poursuivi jusqu'au terme des six mois chez 328 patients (92 %). Au cours de ces six mois, 36 décès ont été enregistrés, dont 13 se sont produits entre la sortie de l'hôpital et la fin du suivi. Comme le montrent les courbes de Kaplan-Meier, une aldostéronémie élevée s'est clairement révélée comme un marqueur de mortalité précoce (Figure 2).

En analyse multivariée (Figure 3), l'âge, la classe de Killip, l'absence de reperfusion et le quartile de taux d'aldostéronémie le plus élevé sont apparus comme des facteurs corrélés de façon indépendante avec la mortalité. Tous, hormis le statut en matière de reperfusion, ont également été corrélés de façon indépendante avec le critère de jugement composite à savoir le décès ou l'arrêt cardiaque réanimé. Les risques relatifs afférents aux quartiles d'aldostéronémie 2 à 4, comparativement au premier quartile, ont été de 2,71 (IC à 95 % : 0,77 à 9,52), 2,15 (IC à 95 % : 0,64 à 7,20) et 3,28 (IC à 95 % : 1,09 à 9,89) pour la mortalité et de 2,04 (IC à 95 % : 0,66 à 6,32), 1,81 (IC à 95 % : 0,60 à 5,41) et 3,74 (IC à 95 % : 1,40 à 9,98) pour le critère de jugement composite décès ou arrêt cardiaque réanimé.

Discussion

La présente étude est la première à démontrer que, chez les patients hospitalisés en vue d'une ACP primaire pour STEMI, une aldostéronémie élevée est fortement associée à un risque de décès. Cette mortalité plus que doublée est indépendante des autres facteurs pronostiques majeurs tels que l'insuffisance cardiaque. Un lien a également été relevé entre les taux d'aldostérone et la survenue d'événements intrahospitaliers majeurs après un infarctus du myocarde aigu, tels que décès

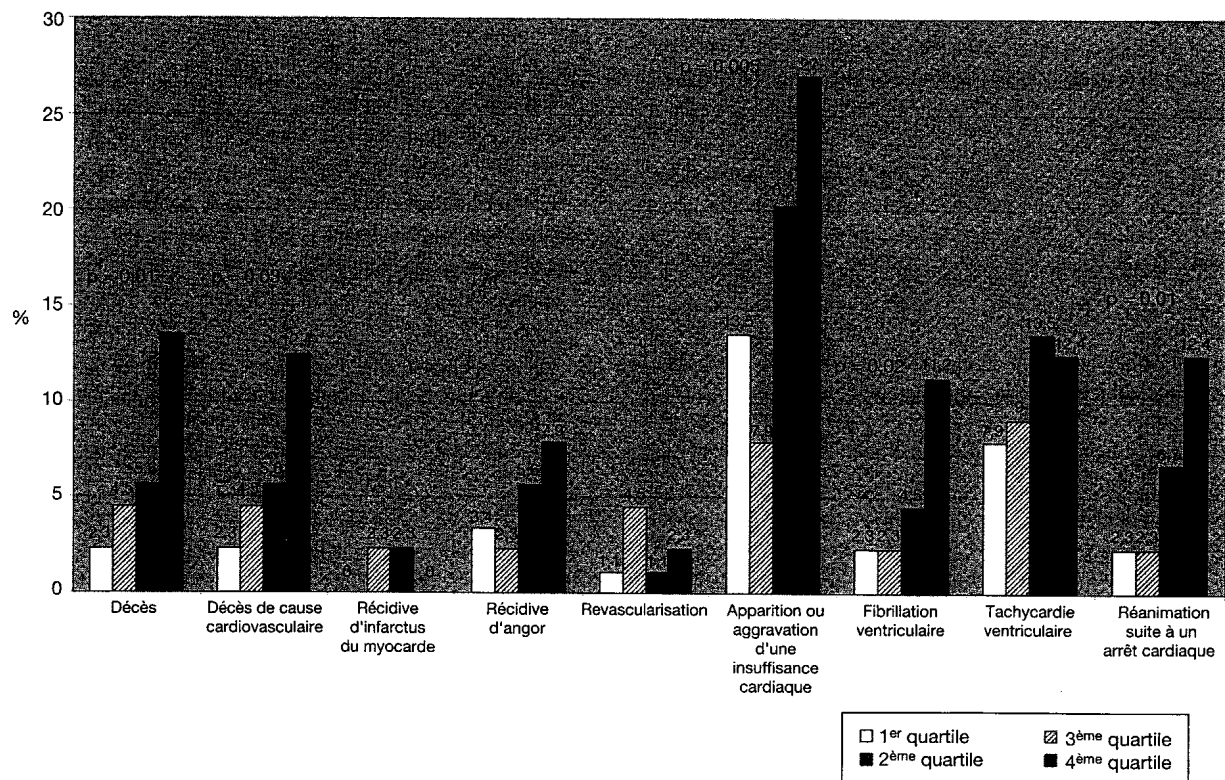


Figure 1. Pourcentages d'événements intrahospitaliers en fonction des quartiles de taux d'aldostéronémie à l'entrée à l'hôpital. $n = 89$ pour chaque groupe ; les valeurs de probabilité mentionnées correspondent aux comparaisons globales entre les quartiles.

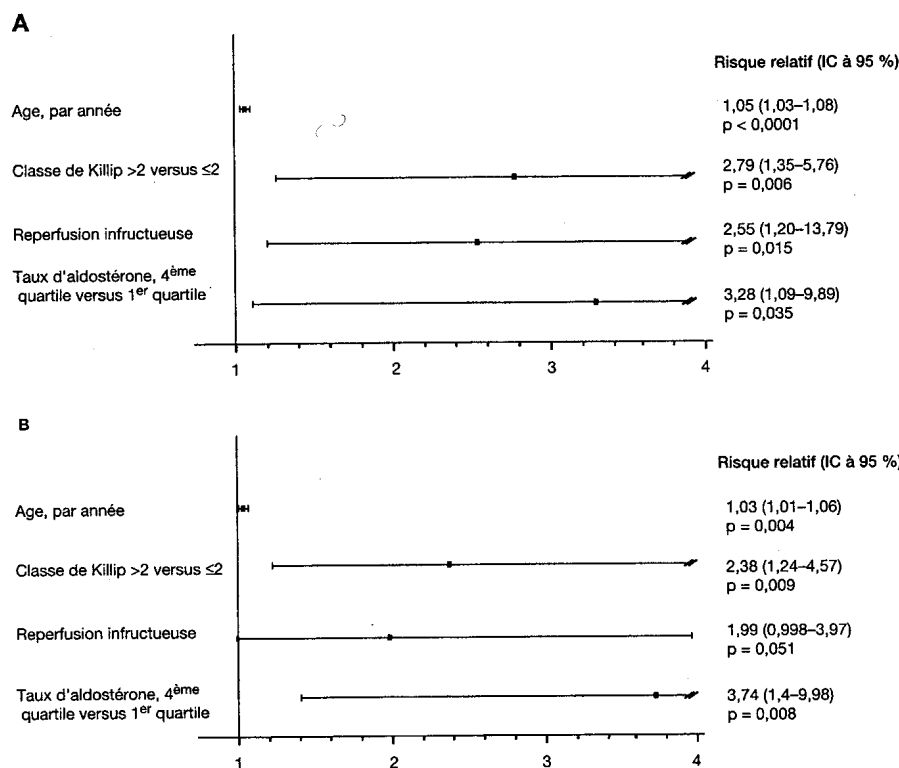
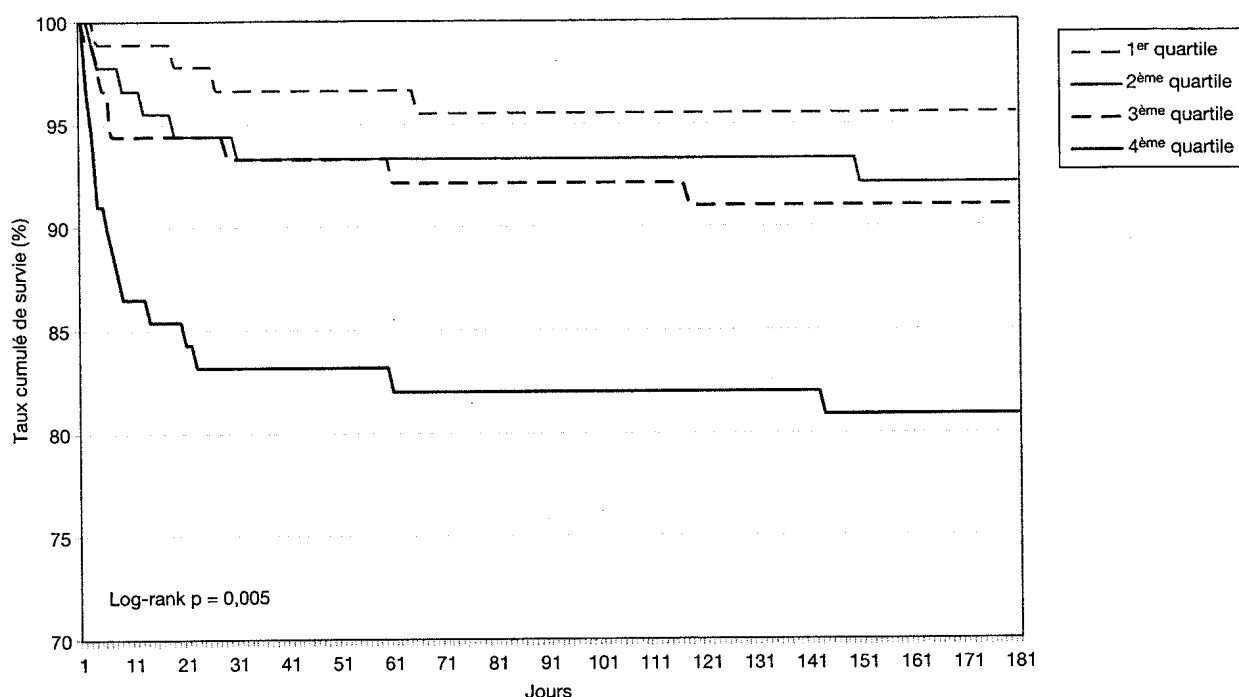


Figure 3. Analyse multivariée des liens unissant les caractéristiques initiales à la mortalité (A) et à l'événement composite regroupant décès et arrêt cardiaque réanimé (B).

ou arrêt cardiaque réanimé, trouble du rythme ventriculaire potentiellement fatal ou insuffisance cardiaque.

Une activation neurohormonale, mettant notamment en jeu le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système nerveux sympathique ainsi qu'une libération élevée de peptides natriurétiques, survient après un infarctus myocardique aigu en réponse à des modifications hémody-

dynamiques.^{10,12,15,16} Les implications pronostiques de cette activation ont été étudiées sur des intervalles de temps très variés après le début de l'infarctus du myocarde (allant de 24 heures à 3 mois). Des corrélations indépendantes ont été établies, après la survenue d'un infarctus du myocarde aigu, entre les taux de peptides natriurétiques,¹⁷ d'endothéline,¹⁸ de noradrénaline¹² et de rénine ou d'arginine-vasopressine¹¹ et le

risque de décès ou de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. L'aldostéronémie mesurée 3 à 16 jours après un infarctus du myocarde dans un sous-groupe de patients de l'étude SAVE (Survival And Ventricular Enlargement [survie et hypertrophie ventriculaire]) n'est pas apparue comme un facteur prédictif de décès ou de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive à un an.¹¹ Lorsque les taux ont été mesurés 3 mois après l'infarctus dans la même population, les taux élevés d'aldostéronémie se sont montrés corrélés de façon indépendante avec la survenue d'une insuffisance cardiaque sévère à 2 ans de suivi, mais pas avec le risque de décès.⁹ Une limite évidente de ces deux études tient au délai écoulé entre la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et la mesure de l'aldostéronémie. En effet, des dosages périodiques des taux de neuromédiateurs effectués au sein de petits groupes de patients présentant un infarctus du myocarde en phase évolutive ont montré que l'aldostéronémie est à son plus haut niveau à l'admission et décline rapidement dans les heures qui suivent, sans qu'il ait été objectivé d'action rapide des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur les valeurs mesurées.^{10,12} Le caractère unique de la présente étude tient au fait qu'elle a évalué la valeur pronostique de l'aldostéronémie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde dans une vaste cohorte des patients hospitalisés en vue d'une ACP primaire.

Il a été établi que l'aldostérone est à l'origine de multiples effets cardiovasculaires délétères, au nombre desquels figure l'altération aiguë de la fonction endothéliale,¹⁹ l'inhibition de l'activité du monoxyde d'azote,²⁰ l'intensification du stress oxydatif endothélial,²¹ l'augmentation du tonus vasculaire,²² le blocage de la recapture tissulaire des catécholamines,²³ la rapide survenue d'une nécrose des cellules musculaires lisses vasculaires et des myocytes cardiaques,^{3,5} l'accumulation de collagène dans les vaisseaux sanguins ainsi que l'hypertrophie et la fibrose myocardiques.²⁴⁻²⁶ En outre, les effets primaires exercés par l'aldostérone sur les cellules épithéliales se traduisent par une rétention de Na⁺ et une déplétion en K⁺ et en Mg²⁺ potentiellement arythmogène. Il semblerait que l'aldostérone agisse par l'intermédiaire de mécanismes génomiques lents (dont la mise en jeu réclamerait quelques jours à quelques semaines), aboutissant à l'activation de récepteurs minéralocorticoïdes cytosoliques spécifiques,²⁷ mais aussi de mécanismes non génomiques rapides (mis en jeu en quelques minutes à quelques heures) conduisant à l'activation des récepteurs membranaires.^{4,28} Certains effets rapides tels que les nécroses myocardique et vasculaire induites par l'angiotensine II et l'ester méthylique de N^G-nitro-L-arginine pourraient néanmoins faire intervenir, au moins en partie, les récepteurs minéralocorticoïdes, car l'inhibition de ces derniers par la spironolactone empêche la survenue de ces phénomènes chez la souris.³

Quelques essais ont évalué les conséquences cliniques de l'inhibition des récepteurs minéralocorticoïdes. L'étude RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study [évaluation randomisée de l'Aldactone]) a montré que l'administration d'un anti-aldostérone, la spironolactone, en complément du traitement standard avait eu pour effet bénéfique une diminution de 30 % du risque de décès chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère,²⁹ que celle-ci ait été ou

non d'origine ischémique. Plus récemment, dans l'étude EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [étude sur l'efficacité de l'éplérénone et son influence sur la survie dans l'insuffisance cardiaque secondaire à un infarctus du myocarde aigu]), des diminutions significatives de, respectivement, 15 et 21 % des risques de décès de toutes causes et de mort subite d'origine cardiaque ont été obtenues par l'adjonction d'éplérénone, un inhibiteur des récepteurs minéralocorticoïdes, au traitement standard qui comportait, entre autres, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 3 à 14 jours après la survenue d'un infarctus du myocarde s'accompagnant de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive.² De plus, à 30 jours, l'éplérénone avait abaissé les risques de décès de toutes causes et de mort subite d'origine cardiaque de, respectivement, 31 et 37 %.³⁰ Détail intéressant, aussi bien dans l'essai RALES que dans EPHEUS, l'effet bénéfique engendré par l'inhibition des récepteurs à l'aldostérone a largement été imputable à une réduction statistiquement significative de l'incidence des morts subites de cause cardiaque peu après la randomisation. Il a été rapporté que l'administration de spironolactone à des patients chez lesquels une ACP avait été pratiquée avec succès pour un premier STEMI localisé à la paroi antérieure avait entraîné, à un mois de suivi, une diminution du remodelage ventriculaire gauche comparativement à celui observé chez les patients ayant reçu un placebo.³¹ Néanmoins, les diminutions de la mortalité dont il est fait mention dans les essais RALES et EPHEUS se sont manifestées très précocement après la randomisation et ne peuvent donc être exclusivement imputées à la prévention du remodelage ventriculaire gauche exercée par les médicaments étudiés. Ces données sont en faveur d'une action délétère de l'aldostérone, susceptible d'être rapidement neutralisée par l'administration d'inhibiteurs des récepteurs minéralocorticoïdes. Il importe de souligner que l'effet bénéfique du blocage des récepteurs à l'aldostérone a commencé à se manifester dans les jours ou semaines qui ont suivi l'infarctus du myocarde, c'est-à-dire longtemps après le déclin de l'aldostéronémie (comme dans l'étude EPHEUS²) ; il est néanmoins possible qu'une administration plus précoce, dans les premières heures ayant suivi l'infarctus du myocarde aigu, eût été encore plus efficace. Cette hypothèse demande toutefois à être vérifiée par une étude randomisée de taille appropriée.

Dans la présente étude, l'appartenance au quartile de taux d'aldostéronémie le plus élevé s'est révélée de mauvais pronostic, indépendamment de l'âge, de la présence ou de l'absence d'insuffisance cardiaque et du succès ou de l'échec de la reperfusion. Cette observation justifie d'entreprendre un essai clinique pour évaluer l'intérêt des inhibiteurs des récepteurs minéralocorticoïdes dans le STEMI. Le nombre limité de patients inclus dans notre étude en constitue l'une des limites ayant pu affecter la puissance de la présente analyse.

En conclusion, nos données démontrent qu'il existe une forte relation indépendante entre le taux plasmatique d'aldostérone mesuré lors de l'hospitalisation pour un STEMI aigu et les risques de décès précoce ou tardif et d'arrêt cardiaque réanimé, cela ayant un impact significatif sur la

mortalité. D'autres événements majeurs tels que l'arrêt cardiaque, les troubles du rythme ventriculaire potentiellement fatals et l'insuffisance cardiaque congestive sont également corrélés avec les taux d'aldostérone mesurés à l'admission. L'aldostéronémie apparaît donc comme un marqueur majeur de pronostic clinique défavorable, permettant d'identifier les sujets à haut risque parmi les patients atteints d'un STEMI relevant d'une revascularisation mécanique. La question de savoir si l'inhibition spécifique précoce des récepteurs minéralocorticoïdes est susceptible d'améliorer le pronostic clinique chez de tels patients demande à être explorée.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier le Dr Marie-Laure Tanguy, du Département de Biométrie de l'hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière, pour ses précieux commentaires sur les analyses statistiques ; ils remercient également Delphine Brugier, Emmanuelle Dos Santos et Vanessa Gallois pour leur collaboration au recueil des données et à la mise à jour de la base de données ainsi que la Banque de Tissus pour la Recherche, Association Institut de Myologie pour la conservation et le traitement des échantillons biologiques.

Déclarations

Néant.

Références

1. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97:2202-2212.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.
3. Oestreich EM, Martinez-Vasquez D, Stone JR, Jonasson L, Roubanthisuk W, Mukasa K, Adler GK. Aldosterone and not plasminogen activator inhibitor-1 is a critical mediator of early angiotensin II/N^G-nitro-L-arginine methyl ester-induced myocardial injury. *Circulation*. 2003;108:2517-2523.
4. Wehling M, Spes CH, Win N, Janson CP, Schmidt BM, Theisen K, Christ M. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3517-3522.
5. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, Adler GK. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*. 2000;141:3871-3878.
6. Barghi C, Boschi S, Ambrosiani E, Melandri G, Branzi A, Magnaru B. Evidence of partial escape of RAA blockade in patients with acute MI treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:40-45.
7. Cleland JG, Dargie HJ, Hodsman GP, Ball SG, Robertson JJ, Morton JJ, East BW, Robertson I, Murray GD, Gillen G. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J*. 1984;52:530-535.
8. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, Cohn JN. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J*. 1998;19:1371-1376.
9. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, de Champlain J, Bichet D, Moya LA, Pfeffer M. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J*. 1998;19:1552-1563.
10. Foy SG, Crozier IG, Richards AM, Nicholls MG, Turner JG, Frampton CM, Ikram H. Neurohormonal changes after acute myocardial infarction: relationships with haemodynamic indices and effects of ACE inhibition. *Eur Heart J*. 1995;16:770-778.
11. Rouleau JL, Packer M, Moya L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, Rouleau JR, Sussex B, Arnold JM, Sestier F, Parker JO, McEwan P, Bernstein V, Cuddy TE, Lamas G, Gottlieb SS, McCans J, Nadeau C, Delage F, Wun CC, Pfeffer MA. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:583-591.
12. Sigurdsson A, Held P, Swedberg K. Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993;126:1068-1076.
13. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932-936.
14. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
15. McAlpine HM, Cobbe SM. Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction. *Am J Med*. 1988;84:61-66.
16. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988;60:117-124.
17. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2786-2792.
18. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;89:1573-1579.
19. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:425-431.
20. Ikeda U, Kanbe T, Nakayama I, Kawahara Y, Yokoyama M, Shimada K. Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cells induced by interleukin-1 beta. *Eur J Pharmacol*. 1995;290:69-73.
21. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2212-2216.
22. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, Safar ME. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1997;10:1326-1334.
23. Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J*. 2002;144:S2-S7.
24. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev*. 2005;10:71-78.
25. Ward MR, Kanellakis P, Ramsey D, Funder J, Bobik A. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:467-472.
26. Qin W, Rudolph AE, Bond BR, Rocha R, Blomme EA, Goellner JJ, Funder JW, McMahon EG. Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*. 2003;93:69-76.
27. Lomès M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation*. 1995;92:175-182.
28. Wehling M, Christ M, Theisen K. Membrane receptors for aldosterone: a novel pathway for mineralocorticoid action. *Am J Physiol*. 1992;263:E974-E979.
29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
30. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Krum H, Mukherjee R, Vincent J. 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;46:425-431.
31. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2559-2565.

PERSPECTIVE CLINIQUE

L'aldostérone exerce des effets toxiques sur le myocarde. Des dosages périodiques de l'aldostéronémie pratiqués chez des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) ont montré que l'aldostéronémie est à son plus haut niveau lors de l'admission et décline rapidement ensuite. Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle le taux d'aldostérone mesuré à la phase précoce d'un STEMI pourrait être corrélé avec un pronostic défavorable. Nous avons donc évalué le lien existant entre les valeurs d'aldostéronémie mesurées à l'admission et l'incidence des événements intrahospitaliers et les décès survenus au cours d'une période de suivi de 6 mois au sein d'une série consécutive de 356 patients hospitalisés en vue d'une angioplastie coronaire percutanée primaire pour STEMI. Nos données montrent qu'un taux élevé d'aldostérone a été significativement corrélé avec une augmentation quasi linéaire des taux de décès intrahospitaliers, de décès de causes cardiovasculaires, d'insuffisances cardiaques, de fibrillations ventriculaires et d'arrêt cardiaque réanimé. Pendant le suivi, les patients ayant présenté les taux d'aldostérone les plus élevés sont apparus exposés à un risque plus élevé de décès (risque relatif : 3,28, IC à 95 % : 1,09 à 9,89, $p = 0,035$) et de décès ou d'arrêt cardiaque réanimé (risque relatif : de 3,74, IC à 95 % : 1,40 à 9,98, $p = 0,008$) comparativement à ceux chez lesquels les taux étaient les plus faibles et ce, indépendamment de l'âge, de la présence d'une insuffisance cardiaque à l'arrivée à l'hôpital et du statut en matière de reperfusion. Bien qu'il ait été précédemment apporté la preuve de l'effet bénéfique de l'inhibition des récepteurs à l'aldostérone dans les jours ou semaines qui suivent un STEMI compliqué de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque, nos observations suggèrent que l'instauration d'un tel traitement à un stade plus précoce, c'est-à-dire dans les premières heures qui suivent le STEMI, pourrait se révéler encore plus efficace et justifier la réalisation d'un essai clinique randomisé en vue d'évaluer cette hypothèse.