

Appliquer les données de la science dans la pratique est parfois délicat

Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study

Incidence des accidents hyperkaliémiques après la publication de l'étude RALES

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS & al.

N Engl J Med 2004;351:543-51.

Contexte

L'étude RALES, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en septembre 1999 (1) a montré une efficacité remarquable de la spironolactone à la dose cible de 25 mg/j (en add-on à un diurétique et à un inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC]) sur la morbidité et la mortalité des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classe III et IV NYHA). Dans cette étude interrompue avant le terme prévu, il fallait traiter 9 patients pendant 18 mois pour éviter un décès, ce qui correspond à une quantité d'effet très importante et rare dans les essais d'intervention. Cependant, l'association de la spironolactone à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) expose les patients à des accidents hyperkaliémiques parfois graves (2 % dans le groupe spironolactone *versus* 1 % dans le groupe placebo de RALES).

Question

L'incidence des prescriptions de spironolactone et des accidents hyperkaliémiques sévères a-t-elle changé après la publication de RALES ?

Objectif

Mesurer l'incidence des accidents hyperkaliémiques hospitalisés de 1994 à 1999 (avant la publication de RALES) puis de 2000 à 2001.

Méthode

Étude observationnelle examinant la quantité de prescriptions de spironolactone et la fréquence des hospitalisations et des décès liés à hyperkaliémie de 1994 à 2001. Les informations ont été extraites des bases de données dans l'état de l'Ontario dont le système de santé est totalement informatisé. Les prescriptions et les hospitalisations ont été recueillies puis corrélées sur la base de la population générale âgée de plus de 66 ans, soit 1,3 million de sujets.

Résultats

- Parmi les patients prenant des IEC, hospitalisés pour insuffisance cardiaque, le taux de **prescriptions** de spironolactone est passé de 34/1 000 patients en 1994 à 149/1 000 patients en 2001 ($p < 0,001$).
- Le taux **d'hospitalisations** pour hyperkaliémie est passé de 2,4/1 000 patients en 1994 à 11/1 000 patients en 2001 ($p < 0,001$).
- Le taux de **mortalité** liée à l'hyperkaliémie est passé de 0,3/1 000 patients en 1994 à 2/1 000 patients en 2001 ($p < 0,001$).

Les taux de ces trois critères étaient restés stables entre 1994 et 1999. Leur augmentation a été significative dès le dernier trimestre 1999, soit 3 mois après la publication de RALES.

Il y a eu 560 hospitalisations (IC 95 % : 285-754) et 73 décès (IC 95 % : 27-120) supplémentaires liés à l'hyperkaliémie en 2001.

Enfin, le taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes n'ont pas diminué en 2000 et en 2001.

Résultat principal

Alors qu'elles étaient stables de 1994 à 1999, les prescriptions de spironolactone, les hospitalisations pour hyperkaliémie et les décès liées à l'hyperkaliémie ont été multipliées par 4, 2 ans après la publication de l'étude RALES, sans réduction visible des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ni de la mortalité toutes causes.

Commentaires

Le travail de Juurlink et al. n'est pas un essai randomisé, il n'a donc pas le niveau de preuve de RALES. De plus, il ne concerne que les patients hospitalisés, ce qui ne donne pas d'indication sur les hyperkaliémies ambulatoires, ni sur les morts subites ambulatoires ou aux urgences, ni sur les décès (liés à l'insuffisance cardiaque) évités (ou provoqués) dans le même temps.

Cependant, ce travail a le mérite de mesurer les conséquences, « dans la vraie vie », du transfert de données convaincantes et solides élaborées dans les laboratoires expérimentaux que sont les essais contrôlés randomisés dans lesquels patients et médecins sont fortement encadrés. Les prescriptions de spironolactone ont fortement augmenté chez les patients sous IEC alors que le médicament n'a bénéficié d'aucune campagne de promotion au Canada. Quelles sont les raisons susceptibles d'expliquer les résultats surprenants de cette étude ?

- Les patients de la « vraie vie » avaient en moyenne 78 ans, soit 13 ans de plus que ceux de RALES avec probablement l'altération naturelle de la fonction rénale dans cette tranche d'âge.
- Les médecins canadiens ne disposent pas de comprimés de spironolactone dosés à 25 mg, ils n'ont que des comprimés non sécables dosés à 75 mg.
- La surveillance de la créatininémie et de la kaliémie était insuffisante (2) et la créatininémie initiale était plus élevée que celle de RALES (12 mg/l ; non-inclusion si > 25 mg/l).
- 40 % des patients de l'étude de Juurlink étaient diabétiques et 15 % prenaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ce qui expose fortement à l'hyperkaliémie.
- La majorité des patients de l'étude de Juurlink avait une insuffisance cardiaque diastolique alors que ceux de RALES avaient une insuffisance cardiaque systolique.
- Au total, une bonne partie des patients de l'étude canadienne n'aurait jamais été incluse dans RALES.

Même si une étude observationnelle n'a pas la même force de la preuve qu'un essai randomisé, les résultats de ce travail montrent que pour transférer les résultats d'un essai expérimental dans la décision quotidienne concernant un patient, il ne faut pas trop s'éloigner du profil des patients qui ont été inclus dans l'essai randomisé. Quand les médicaments exposent les patients à des risques graves, il faut que la population traitée au quotidien ne soit pas trop différente de la population étudiée.

En pratique, avant de prescrire de la spironolactone à un patient ayant une insuffisance cardiaque systolique de classe III ou IV, il faut mesurer sa créatininémie et sa kaliémie et s'assurer qu'il ne prend pas d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En cours de traitement, il est nécessaire de renouveler la surveillance à intervalles rapprochés jusqu'à stabilisation des paramètres biologiques et amélioration de l'état clinique.

Denis POUCHAIN – CNGE

Références

1. 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.
2. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone

in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. J Am Coll Cardiol
2003;41:211-4.