

Université de Montréal

**L'impact de l'inhibition de l'aldostérone sur l'homéostasie du
glucose et le risque de diabète chez les patients atteints
d'insuffisance cardiaque**

par Sandra Korol

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph.D.)
en Sciences pharmaceutiques,
option Pharmacologie

Décembre 2018

© Sandra Korol, 2018

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :
L'impact de l'inhibition de l'aldostérone sur l'homéostasie du glucose et le risque de diabète
chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

présentée par :
Sandra Korol

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Daniel Lamontagne, président-rapporteur

Dr Simon de Denus, directeur de recherche

Dr Michel White, co-directeur de recherche

Dre Christine Henri, membre du jury

Dre Julie Méthot, examinatrice externe

Résumé

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est impliqué dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque (IC). L'inhibition de l'aldostérone par les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM), la spironolactone et l'éplérénone, est associée à une réduction de morbidité et mortalité. Or, la spironolactone est un antagoniste non sélectif, avec des effets hors-cibles sur d'autres récepteurs stéroïdiens. Des données suggèrent qu'elle pourrait avoir un effet défavorable sur l'homéostasie du glucose, avec une augmentation en hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), un marqueur de contrôle du glucose à long terme. Au contraire, l'éplérénone semble exercer un effet neutre. Les objectifs de cette thèse de doctorat sont les suivants : 1) Assembler toutes les connaissances dans la littérature au sujet de l'effet glycémique des ARM; 2) Évaluer le risque de développement de diabète avec la spironolactone chez les patients IC; 3) Analyser si la spironolactone peut moduler l'effet glycémique d'autres médicaments utilisés en IC; 4) Comparer la spironolactone à l'éplérénone sur des marqueurs de glucose chez les patients IC avec dérèglements glycémiques. Quatre projets ont été effectués afin de répondre à ces questions. Premièrement, une revue systématique a permis d'identifier toutes les études publiées contenant de l'information sur l'effet glycémique des ARM. Les résultats étaient hétérogènes, mais ont suggéré que l'effet est dépendant de la pathologie et serait potentiellement néfaste dans les maladies à haut risque d'évènements cardiovasculaires. Une méta-analyse d'études en diabète indique que l'effet à long terme serait non significatif. Le deuxième projet utilise une cohorte de patients IC de bases de données administratives entre 1995 et 2009 (suivi jusqu'en 2010). Nous n'avons pas détecté d'association significative entre l'utilisation de la spironolactone et le risque de diabète. Par contre, l'étude a démontré qu'un âge plus jeune, la digoxine, et les corticostéroïdes augmentent le risque de diabète. Le troisième projet est une sous-étude d'une étude clinique CANDIID-II (*Effect of ACE inhibitor alone versus ACE inhibitor plus high dose candesartan on BNP, immune markers, inflammatory status, and urinary kinins in patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction*) chez des patients IC traités avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'angiotensine et le candésartan, antagoniste du récepteur à l'angiotensine II. Ces classes pharmacologiques ont des effets bénéfiques sur la

glycémie. En comparant les patients traités aussi avec la spironolactone versus les patients sans ARM, nous n'avons pas trouvé que la spironolactone module l'effet bénéfique du candésartan sur le métabolisme du glucose. Le dernier projet consiste d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée à double-insu : SNOW (*A comparison of the effects of selective and non selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis and lipid profile of heart failure patients with glucose intolerance or type 2 diabetes*). Elle compare, pendant 16 semaines, la spironolactone à l'éplérénone sur des marqueurs glycémiques, notamment, l'HbA_{1c}, chez 62 patients IC avec diabète de type II ou intolérance au glucose. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes. En résumé, les résultats de cette thèse indiquent que les ARM ne présentent pas de risque de détérioration du contrôle du glucose sur une durée modérée à longue en IC.

Mots clés : insuffisance cardiaque; aldostérone; antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes; spironolactone; éplérénone; diabète; glucose; hémoglobine glyquée

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system is involved in the pathophysiology of heart failure (HF). The inhibition of aldosterone by mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), spironolactone and eplerenone, is associated with a reduction in morbidity and mortality. However, spironolactone is a non selective antagonist, with off-target effects on other steroid receptors. There is some evidence suggesting that it may have an unfavorable effect on glucose homeostasis, with an increase in glycated hemoglobin (HbA_{1c}), a marker of long-term glucose control. On the contrary, eplerenone seems to exert a neutral effect. The objectives of this doctoral thesis were the following: 1) Compile all current knowledge in the literature on the subject of MRAs' glycemic effects; 2) Evaluate the risk of developing diabetes with spironolactone in HF patients; 3) Analyze if spironolactone may modulate the glycemic effects of other medications used in HF; 4) Compare spironolactone to eplerenone on markers of glucose control in HF patients with glycemic disorders. Four projects were conducted in order to meet these objectives. Firstly, a systematic review allowed us to identify all published studies containing information on MRAs' glycemic effects. The literature search yielded heterogenous results; however, it suggested that the effect was disease-specific and would be potentially harmful in diseases with a high risk of cardiovascular events. A meta-analysis of studies in diabetes insinuated that the effect is non significant on a long-term basis. The second project uses a cohort of HF patients from administrative databases between 1995 and 2009 (follow-up till 2010). We did not detect a significant association between the use of spironolactone and the risk of diabetes. On the other hand, the study demonstrated that younger age, digoxin, and corticosteroids increase the risk of diabetes. The third project is a substudy of a clinical trial CANDIID-II (Effect of ACE inhibitor alone versus ACE inhibitor plus high dose candesartan on BNP, immune markers, inflammatory status, and urinary kinins in patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction) among HF patients treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor and candesartan, an angiotensin II receptor blocker. These pharmacological classes have beneficial effects on glycemia. By comparing patients also treated with spironolactone versus patients without an MRA, we did not find that

spironolactone alters the effect of candesartan on glucose metabolism. The last project consisted of a prospective, multicenter, randomized, controlled, double-blind trial: SNOW (A comparison of the effects of selective and non selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis and lipid profile of heart failure patients with glucose intolerance or type 2 diabetes). It compares, for 16 weeks, spironolactone to eplerenone on glyceimic markers, notably, HbA_{1c}, among 62 HF patients with type II diabetes or glucose intolerance. There was no significant difference between groups. In summary, the research results from this thesis reveal that, in HF, MRAs do not present additional risks of deterioration in glucose control over a moderate to long period.

Key words: heart failure; aldosterone; mineralocorticoid receptor antagonists; spironolactone; eplerenone; diabetes; glucose; glycated hemoglobin

Table des matières

<i>Résumé</i>	<i>i</i>
<i>Abstract</i>	<i>iii</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>xii</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>xiii</i>
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	<i>xiv</i>
<i>Remerciements</i>	<i>xxii</i>
<i>Contributions des auteurs</i>	<i>xxiv</i>
<i>Chapitre 1. Introduction</i>	<i>1</i>
1 L'aldostérone: une partie d'un système neurohormonal complexe	1
1.1 Découverte endocrinienne : le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)	1
1.2 Les voies du SRAA	2
1.2.1 La voie classique du SRAA.....	2
1.2.2 Les voies non classiques du SRAA	4
1.2.3 Le SRAA tissulaire.....	6
1.3 L'aldostérone comme médiateur neurohormonal majeur.....	7
1.3.1 Nature de l'aldostérone : une hormone stéroïdienne	7
1.3.2 La synthèse des hormones stéroïdiennes	7
1.3.3 Le lieu de sécrétion et la régulation des hormones stéroïdiennes.....	8
1.3.4 Les récepteurs stéroïdiens.....	10
1.3.5 Le rôle des hormones stéroïdiennes	15
1.3.6 Particularité de l'aldostérone : partie du SRAA tissulaire.....	16
1.3.7 Résumé de la physiologie de l'aldostérone	17
1.3.8 États pathologiques : les excès et déficiences en hormones stéroïdiennes.....	17
1.4 Les effets physiologiques et pathologiques du SRAA	18
2 Le syndrome de l'insuffisance cardiaque (IC)	19

2.1 Définition et épidémiologie de l'IC.....	19
2.2 Les facteurs de risque et l'étiologie de l'IC.....	20
2.3 Historique de la physiopathologie de l'IC et influence sur le traitement de l'IC.....	21
2.4 Perspective contemporaine du processus physiopathologique de l'IC.....	23
2.4.1 L'atteinte structurale et fonctionnelle au niveau du cœur	23
2.4.1. i. Un bref survol de la physiologie du cœur	23
2.4.1. ii. La dysfonction ventriculaire.....	24
2.4.1. iii. L'effet des atteintes hémodynamiques sur le cœur et les organes périphériques	25
2.4.1. iv. La progression de l'IC	26
2.4.2 Les mécanismes de compensation : modèle Frank-Starling.....	26
2.4.3 Les mécanismes de compensation : modèle neurohormonal.....	27
2.4.3. i. Le système sympathique.....	28
2.4.3. ii. Le SRAA	29
2.4.3. iii. L'arginine-vasopressine (AVP).....	30
2.4.3. iv. Les peptides natriurétiques	30
2.4.3. v. Autres substances physiopathologiques	31
2.4.4. Les mécanismes de compensation : le remodelage cardiaque.....	33
2.4.4. i. Les altérations dans le myocarde et les cardiomyocytes	33
2.4.4. ii. Les différents types d'hypertrophie.....	33
2.4.4. iii. Des changements dans le cytosquelette et la matrice extracellulaire.....	35
2.4.4. iv. Dérèglement du couplage excitation-contraction	36
2.4.4. v. Le déséquilibre métabolique	37
2.4.5 Résumé des mécanismes de compensation	37
2.4.6 Le cercle vicieux de l'IC	38
3 Approche clinique de l'IC.....	40
3.1 Le diagnostic de l'IC	40
3.1.1 Les signes et symptômes, l'histoire médicale, et l'examen physique	40
3.1.2 La classification de l'IC.....	40
3.1.3 Les tests de laboratoire et les biomarqueurs.....	42

3.1.4 L'imagerie	44
3.1.5 Le diagnostic de ICFEp	45
3.2 La thérapie pharmacologique contemporaine de l'ICFcr chronique	46
3.2.1 L'algorithme de traitement de l'ICFcr chronique	46
3.2.2 Les premiers succès au niveau des issues cliniques : les IECA	48
3.2.3 Les β -bloqueurs	48
3.2.4 Les ARA	49
3.2.5 Nouvelles thérapies : les inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine/néprilysine...50	
3.2.6 Le phénomène de « fuite de l'aldostérone » et les combinaisons médicamenteuses	51
3.2.7 Les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes	52
3.2.8 Autres traitements pharmacologiques	53
3.3 Les thérapies non pharmacologiques de l'IC	54
3.4 Le traitement d'autres populations de patients IC	55
3.4.1 Le traitement des patients avec ICFEp chronique	55
3.4.2 Le traitement de l'IC aigüe/décompensée	55
3.4.3 Le traitement de l'IC en stade avancée.....	56
3.4.4 Les populations spéciales	56
4 Les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM) : l'utilisation en IC et les effets endocriniens	57
4.1 Les grandes études cliniques sur les ARM en IC	57
4.1.1 Les ARM de première génération pour l'ICFcr.....	57
4.1.2 Les ARM de deuxième génération pour l'ICFcr	57
4.1.3 Les ARM pour l'ICFcr.....	58
4.1.4 Résumé des études.....	59
4.1.5 Les effets des ARM sur les marqueurs pronostiques	60
4.1.6 Les effets des ARM dans les maladies CV sans IC.....	61
4.2 La pharmacologie de la spironolactone et de l'éplérénone	61
4.2.1 La structure chimique des ARM.....	61
4.2.2 La pharmacodynamie (mécanisme d'action).....	62

4.2.3 La pharmacocinétique	63
4.2.4 Les effets indésirables importants	64
4.2.5 La sélectivité de l'antagonisme	64
4.3 Utilisation des ARM en clinique	65
4.3.1 Indications pour l'utilisation des ARM	65
4.3.2 Utilisation des ARM en IC : critères d'éligibilité pour recevoir un ARM.....	65
4.3.3 L'initiation à la thérapie et les ajustements subséquents en IC	65
4.3.4 Contre-indications pour les ARM	66
4.3.5 Considérations financières.....	66
4.4 Des nouveautés dans les ARM : les ARM de troisième génération.....	67
4.5 Lacunes et incertitude concernant les ARM.....	67
5 Population vulnérable en IC : les patients diabétiques	68
5.1 Définition et épidémiologie du diabète	68
5.2 Les facteurs de risque de diabète.....	68
5.3 Le processus physiopathologique du diabète	68
5.3.1 La physiologie de l'homéostasie du glucose	68
5.3.2 L'homéostasie du glucose en condition pathologique.....	71
5.3.2. i. Le diabète de type I	71
5.3.2. ii. Le diabète de type II.....	72
5.3.2. iii. Autres types de diabète	73
5.4 Les complications du diabète	73
5.5 Le diagnostic du diabète	74
5.5.1 Les biomarqueurs glycémiques	74
5.5.2 Les symptômes d'hyperglycémie	74
5.5.3 Le diagnostic du diabète de type II selon les lignes directrices cliniques	75
5.6 Le traitement du diabète de type II.....	76
5.6.1 Les cibles glycémiques dans le traitement du diabète du type II	76
5.6.2 La thérapie du diabète de type II	77
5.7 Sous-population : patients diabétiques avec IC.....	80
5.7.1 L'épidémiologie de la présence concomitante d'IC et diabète.....	80

5.7.2 La relation entre l'IC et le diabète : mécanismes physiopathologiques	80
5.7.3 Les médicaments antidiabétiques chez les patients IC	82
5.7.4 Les médicaments pour l'IC et ceux influençant le contrôle du glucose	83
5.8 L'impact des ARM sur l'homéostasie du glucose.....	84
5.8.1 Des données suggérant que la spironolactone exerce un effet négatif sur la glycémie	84
5.8.2 Conséquences cliniques des effets glycémiques	85
5.8.3 Les mécanismes potentiels	85
6 Résumé de l'état des connaissances et objectifs de la thèse	86
<i>Chapitre 2 : Connaissances actuelles à l'égard des effets des antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes sur l'homéostasie du glucose – Revue systématique et méta-analyse...</i>	<i>88</i>
1 Introduction	88
2 Manuscrit n° 1 (Publié dans <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2017;96(48):e8719)	92
3 Discussion	154
<i>Chapitre 3 : Analyse rétrospective des effets glycémiques à long terme de la spironolactone chez les patients avec insuffisance cardiaque – Étude de cohorte</i>	<i>160</i>
1 Introduction	160
2 Manuscrit n° 2 (Publié dans <i>Eur J Clin Pharmacol</i>. 2019;75(6):837-847).....	162
3 Discussion	191
<i>Chapitre 4 : Analyse rétrospective de la combinaison médicamenteuse de la spironolactone avec le candésartan au sujet de la glycémie en insuffisance cardiaque – Sous-étude d'une étude prospective.....</i>	<i>194</i>
1 Introduction	194
1.1 Autres inhibiteurs du SRAA influençant le glucose.....	194
1.2 La polythérapie des inhibiteurs du SRAA.....	195
1.2.1 IECA avec ARA	195
1.2.2 IECA, ARA, et ARM	198

1.3 Effets des combinaisons d’inhibiteurs du SRAA sur le contrôle de la glycémie	198
2 Objectifs et hypothèses	199
3 Méthodes.....	199
3.1 Population à l’étude provenant de l’étude CANDIID-II	199
3.2 Déroulement de l’étude CANDIID-II	200
3.3 Devis de la sous-étude de CANDIID-II	200
3.4 Les marqueurs d’intérêt.....	200
3.5 Considérations statistiques	201
4 Résultats	202
4.1 Les caractéristiques démographiques et cliniques.....	202
4.2 Les changements dans les marqueurs neurohormonaux, pression artérielle, potassium, et marqueurs rénaux	205
4.3 Cas d’hyperkaliémie, observance, et dosage	208
5 Discussion	209
5.1 Résumé de l’étude	209
5.2 Combinaisons médicamenteuses dans d’autres études.....	210
5.3 Effet sur la glycémie.....	211
5.4 Comparaison aux lignes directrices courantes	212
5.5 Limites	213
5.6 Signification de la sous-étude à l’égard de cette thèse et perspectives futures	213
6 Références.....	214
 <i>Chapitre 5 : Évaluation prospective comparant la spironolactone et l’éplérénone sur l’homéostasie du glucose chez les patients insuffisants cardiaques avec diabète ou intolérance au glucose – Étude prospective, randomisée, contrôlée</i>	
1 Introduction	221
2 Manuscrit n° 3 (Publié dans <i>Am Heart J.</i> 2018;204:190-195).....	224
3 Discussion	240
<i>Chapitre 6 : Discussion générale</i>	<i>243</i>

1 Résumé de la visée de cette thèse de doctorat	243
2 L'avancement des connaissances grâce aux résultats de recherche	243
3 Connaissances acquises via différents devis d'étude	244
4 Répercussions pratiques de nos découvertes et perspectives d'avenir	245
4.1 L'utilisation des ARM en clinique	245
4.2 La personnalisation du traitement de l'IC	246
4.3 Intérêt de faire plus d'études comparatives entre les ARM	247
4.4 Possibilités d'autres études de recherche au sujet de l'effet des ARM sur l'homéostasie du glucose.....	251
4.5 Le futur de la thérapie pharmacologique de l'IC et sa relation avec l'homéostasie du glucose	255
4.5.1 L'importance du métabolisme du glucose en IC	255
4.5.2 Autres facteurs en IC influençant l'homéostasie du glucose.....	255
4.5.3 Les effets glycémiques des nouvelles combinaisons médicamenteuses	255
4.5.4 Nouvelles utilisations des médicaments pour l'IC et des médicaments pour le diabète.....	257
5 Conclusion	259
<i>Références</i>	<i>261</i>
<i>Annexe 1 Autres biomarqueurs de contrôle de glucose.....</i>	<i>i</i>
<i>Annexe 2 Documents supplémentaires du manuscrit n° 1 (Revue systématique et méta- analyse)</i>	<i>iv</i>
<i>Annexe 3 Documents supplémentaires du manuscrit n° 2 (Étude pharmacoépidémiologique)</i>	<i>xi</i>
<i>Annexe 4 Documents supplémentaires du manuscrit n° 3 (Étude randomisée contrôlée) ..</i>	<i>xix</i>
<i>Annexe 5 Résumé des réalisations pendant les études doctorales.....</i>	<i>xxv</i>

Liste des tableaux

Tableau I. Le rôle des hormones glucocorticoïdes et hormones sexuelles.....	15
Tableau II. Les différentes causes et étiologies de l'IC.....	21
Tableau III. Les hypertrophies en IC.....	34
Tableau IV. Symptômes d'IC et résultats de l'examen physique	40
Tableau V. Classe fonctionnelle et stades d'IC.....	41
Tableau VI. Seuils de BNP et NTproBNP pour diagnostiquer l'IC.....	43
Tableau VII. Biomarqueurs en IC	43
Tableau VIII. Les grandes études cliniques randomisées contrôlées des ARM en IC.....	59
Tableau IX. Structures chimiques des ARM.....	62
Tableau X. Différents processus énergétiques	69
Tableau XI. Les critères de diagnostic du diabète.....	75
Tableau XII. Thérapies pharmacologiques disponibles pour traiter le diabète	78
Tableau XIII. Résultats d'un article additionnel dans l'année de publication de notre article de synthèse	156

Liste des figures

Figure 1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).....	3
Figure 2. La stéroïdogénèse.....	8
Figure 3. Action de l'aldostérone dans les cellules épithéliales du tubule contourné distal et canal collecteur.....	12
Figure 4. La loi de Frank-Starling.....	27
Figure 5. Adaptations homéostatiques pour le débit cardiaque en IC.....	38
Figure 6. Le cercle vicieux de l'IC.....	39
Figure 7. L'algorithme de traitement de l'ICFcr.....	47

Liste des sigles et abréviations

11 β HSD I : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type I

11 β HSD II : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type II

ACCF/AHA : American College of Cardiology Foundation / American Heart Association

ACTH : hormone corticotrope (adrenocorticotrophic hormone)

ACV : accident cérébral vasculaire

ADH : hormone antidiurétique

ADP : adénosine diphosphate

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens

AIP : aldosterone induced proteins

ALBATROSS : Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up

AMP : adénosine monophosphate

AMPA : aminopeptidase A

AMPK : protéine kinase dépendante de l'adénosine monophosphate

AMPN : aminopeptidase N

ANCOVA : analyse de covariance

ANOVA : analyse de variance

Ang (1-7) : angiotensine (1-7)

Ang (1-9) : angiotensine (1-9)

Ang I : angiotensine I

Ang II : angiotensine II

Ang III : angiotensine III

Ang IV : angiotensine IV

ANP : atrial natriuretic peptide

AQP2 : aquaporine 2

ARA : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II

ARM : antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes

ARN : acide ribonucléique

ARNI : angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (inhibiteur du récepteur à l'angiotensine/néprilysine)

ARTS : Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study

AT₁ : récepteur à l'angiotensine II de type 1

AT₂ : récepteur à l'angiotensine II de type 2

AT₃ : récepteur à l'angiotensine de type 3

AT₄ : récepteur à l'angiotensine de type 4

ATP : adénosine triphosphate

ATPase : adénosine triphosphatase

AUC : aire sous la courbe (area under curve)

AVP : arginine-vasopressine

BK : Big Potassium

BNP : B-type natriuretic peptide

Ca²⁺ : ions de calcium

CABG : coronary artery bypass (pontage aortocoronarien)

Canaux K_{ATP} : canaux potassiques ATP-dépendants

CANDIID : Effect of ACE inhibitor alone versus ACE inhibitor plus high dose candesartan on BNP, immune markers, inflammatory status, and urinary kinins in patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction

CHARM : Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

Cl⁻ : ions de chlore

CNP : C-type natriuretic peptide

CONSENSUS : Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

COX : cyclo-oxygénase

CRH : corticotropin-releasing hormone

CRP : C-reactive protein

CRT : cardiac resynchronization therapy (thérapie de resynchronisation cardiaque)

CT scan : computed tomography (tomodensitométrie)

CV : cardiovasculaire

CYP2D6 : cytochrome 2D6

CYP311A1 : cytochrome 11A1

CYP3A4 : cytochrome 3A4
CYP5A : cofacteur cytochrome b₅
d : diem (jour)
DAI : défibrillateur automatique implantable (implantable cardioverter-defibrillator ICD)
DAPA-HF : Dapagliflozin Heart Failure Trial
DHEA : déhydroépiandrostérone
DHEA-S : sulfate de déhydroépiandrostérone
DHT : dihydrotestostérone
DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4
ECA : enzyme de conversion à l'angiotensine
ECG : électrocardiogramme
eGFR : estimated glomerular filtration rate
EMPEROR-Preserved : Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
EMPEROR-Reduced : Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
EMPHASIS-HF : Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
ENaC : amiloride-sensitive epithelial sodium (Na⁺) channel
eNOS : NO (oxyde nitrique) synthase endothéliale
EPHESUS : Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
ER : récepteur d'estrogène (ER α ; ER β)
ERK1 : extracellular signal-regulated kinase 1
ERK2 : extracellular signal-regulated kinase 2
ET-1 : endothéline 1
ET (A) : récepteur de l'endothéline 1 du muscle vasculaire lisse
ET (B) : récepteur à l'endothéline 1 de l'endothélium
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
FIRI : fasting insulin resistance index
GEE : Generalized Estimating Equation Analysis

GFR : taux de filtration glomérulaire (glomerular filtration rate)
GILZ : glucocorticoid-induced leucine zipper protein
GIP : glucose-dependent insulintropic peptide
GLP-1 : glucagon-like peptide 1
GLUT2 : glucose transporter 2
GLUT4 : glucose transporter 4
GMP : guanosine monophosphate
H⁺ : ions d'hydrogène
HbA_{1c} : hémoglobine glyquée
HCN : hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channel
HDL : high-density lipoprotein
HOMA-%B : homeostasis model assessment of β -cell function
HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance
HRE : hormone response element
hsCRP : high sensitivity C-reactive protein
HSD : hydroxystéroïde déshydrogénase
HSP : heat shock protein
IC : insuffisance cardiaque
ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1
ICFEp : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée
ICFEr : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'angiotensine
IL-1 : interleukine 1
IL-10 : interleukine 10
IL-1-Ra : antagoniste du récepteur IL-1 (interleukin 1 receptor antagonist)
IL-6 : interleukine 6
IM : infarctus du myocarde
IMC : indice de masse corporelle
IMM : inner mitochondrial membrane
iNOS : NO (oxyde nitrique) synthase inductible (inducible NOS)
IRAP : insulin-regulated aminopeptidase receptor

IV : intraveineux
K⁺ : ions de potassium
KLE : kallikrein-like enzymes
LDL : low-density lipoprotein
LH : hormone lutéinisante
MAP : mitogen activated protein
MC2R : récepteur à la mélanocortine de type 2
MCP-1 : monocyte chemoattractant protein
MMP : matrix metalloproteinases
MPOC : maladie pulmonaire obstructive
MR-proADM : mid regional proadrenomedullin
Na⁺ : ions de sodium
NaCl : sodium chlore
NE : norépinéphrine
NEP : neutral endopeptidase
NFκB : nuclear factor-κB
NO : oxyde nitrique
NOS : NO synthase
NSTEMI : non-ST-elevation myocardial infarction (infarctus du myocarde sans élévation du segment ST)
NTproBNP : N-terminal pro B-type natriuretic peptide
NYHA : New York Heart Association
O₂⁻ : anion superoxyde
OMM : outer mitochondrial membrane
PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1
PARADIGM-HF : Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor) with ACEI (Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial
PET scan : nuclear-imaging-positron emission tomography (tomographie par émission de positons TEP)
PIIINP : procollagen type III N-terminal propeptide

PINP : procollagen type I N-terminal propeptide
POMC : pro-opiomélanocortine
PPAR- α : peroxisome proliferator-activated receptor α
PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ
PR : récepteur progestérone (PRA; PRB)
QUICKI : quantitative insulin sensitivity check index
RALES : Randomized Aldactone Evaluation Study
RAMQ : régie de l'assurance maladie du Québec
Récepteur SUR : récepteur aux sulfonyles
REMINDER : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction
RESOLVD : Randomization Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction
RM : récepteur aux minéralocorticoïdes
ROMK : renal outer medullary potassium channel
ROS : reactive oxygen species
SERCA2A : sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase
SGK1 : glucocorticoid-regulated kinase 1
SGLT2 : sodium-glucose cotransporter 2
SHBG : sex hormone-binding globulin
SNOW : A comparison of the effects of selective and non selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis and lipid profile of heart failure patients with glucose intolerance or type 2 diabetes
SNS : système nerveux sympathique
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
SPECT : single-photon emission computed tomography (tomographie par émission monophotonique TEMP)
SPIRRIT-HFpEF : Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

SRE : steroid response element

ST2 : suppressor of tumorigenicity 2

StAR : steroidogenic acute regulatory protein

STEMI : ST-elevation myocardial infarction (infarctus du myocarde avec élévation du segment ST)

SULT2A1 : sulfotransférase 2A1

TIMP : inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases)

TNF : tumor necrosis factor

TNF α : tumor necrosis factor- α

TOPCAT : Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

TSH : thyroid stimulating hormone

Val-HeFT : Valsartan Heart Failure Trial

VG : ventricule gauche

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Cette thèse est dédiée à mon complice Sergii,
à mes parents Ala et Igor,
et à ma famille et mes amies,
qui m'ont soutenue et encouragée sans cesse
tout au long de mon chemin ardu,
Et sans qui cette aventure aurait été impossible.

*« A physician is obligated to consider more than a diseased organ,
more even than the whole man – he must view the man in his world. »*

Harvey Cushing, neurochirurgien américain

*« Man may be the captain of his fate,
but is also the victim of his blood sugar. »*

Wilfrid G. Oakley, médecin anglais

Remerciements

J'aimerais remercier, premièrement, mon directeur de recherche, Dr. Simon de Denus, qui m'a guidée et soutenue constamment dans toutes mes activités de recherche. Son implication et son talent pédagogique, ainsi que son souci du détail, m'ont permis d'acquérir les compétences essentielles à la recherche scientifique. Son encouragement, enthousiasme et optimisme contagieux me permettaient de ne jamais perdre ma motivation.

Ensuite, je tiens à remercier mon co-directeur de recherche, Dr. Michel White, pour ses conseils indispensables, le partage de son expertise et de ses vastes connaissances médicales et de recherche, et son encouragement.

Je remercie aussi Dr. Sylvie Perreault, qui nous a donné la chance de travailler avec une cohorte de patients insuffisants cardiaques provenant de grandes bases de données administratives (Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ] et Banque de données ministérielles Med-Echo). Son expertise approfondie était cruciale au déroulement de notre étude pharmacoépidémiologique.

De plus, je suis très reconnaissante envers toute l'équipe de recherche en insuffisance cardiaque de l'Institut de Cardiologie de Montréal pour leur travail acharné et esprit chaleureux. Je remercie tout particulièrement Hélène Brown et Maria Ida Dardes, qui ont consacré beaucoup de temps et énergie à notre étude multicentrique, randomisée, contrôlée. Je mentionne aussi le travail de Martin Charette et Rima Amche sur ce projet. Pour son travail impeccable dans ma revue systématique, je remercie Fannie Mottet. Puis, il aurait été impossible de réaliser mes projets et publications sans l'implication et l'expertise des cardiologues de cette équipe de recherche: Dr. Normand Racine, Dr. Eileen O'Meara, Dr. Jean-Lucien Rouleau, Dr. Anique Ducharme, et Dr. Mark Liszkowski.

Pour leur travail sur notre étude multicentrique, randomisée, contrôlée, je remercie les équipes de recherche des autres centres participants : le Centre universitaire de l'Université de Montréal (CHUM, investigateur Dr. François Tournoux) et l'Institut universitaire de

cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (investigateur Dr. Mathieu Bernier).

Je remercie également William L. Baker pour son expertise en méta-analyse, Marc Dorais pour ses analyses statistiques pharmacoépidémiologiques, et les experts en statistiques du Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC), Asmaa Mansour et Marie-Claude Guertin. J’apprécie aussi le travail de tous les membres de laboratoires qui ont mesuré les biomarqueurs de notre étude randomisée contrôlée. Je mentionne aussi les conseils judicieux de Dr. Brian White-Guay et Dr. Ali Ahmed par rapport à notre étude pharmacoépidémiologique.

Enfin, je tiens à remercier mon conjoint, Sergii Kashuba, pour son soutien inconditionnel et son état d’esprit sympathique, et mes parents Ala Rosovsky et Igor Korol, pour leur appui inébranlable et tous leurs sacrifices pendant mes longues années d’étude. Je remercie aussi ma famille et mes amies pour leur encouragement.

Contributions des auteurs

Chapitre 2

Korol S, Mottet F, Perreault S, Baker WL, White M, de Denus S. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8719.

Je suis le principal auteur de cet article. J'étais responsable des activités suivantes : la conception de la stratégie de recherche pour la revue systématique, la définition des termes clés d'inclusion et d'exclusion sur Medline, l'identification des articles sur Medline, la sélection des articles pertinents, l'extraction de la totalité des données, l'analyse qualitative des données, l'interprétation de la méta-analyse, la rédaction de l'ensemble du manuscrit, la révision du manuscrit selon les commentaires des co-auteurs et des journaux scientifiques, et la soumission du manuscrit aux journaux scientifiques.

Simon de Denus était impliqué dans la conception et la supervision du projet. Fannie Mottet a agi en tant que deuxième évaluatrice indépendante de la sélection, l'extraction, et l'évaluation des articles. William L. Baker a effectué la méta-analyse. Sylvie Perreault et Michel White ont apporté des suggestions méthodologiques. Tous les co-auteurs ont révisé et approuvé le manuscrit.

Chapitre 3

Korol S, White M, O’Meara E, Rouleau JL, White-Guay B, Dorais M, Ahmed A, de Denus S, Perreault S. Is there a potential association between spironolactone and the risk of new-onset diabetes in a cohort of older patients with heart failure? *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(6):837-847.

Pour cette étude, j’étais impliquée dans les activités suivantes : la conception du protocole de recherche, l’élaboration du document de « Définition de la cohorte » qui décrit la méthodologie, la validation des définitions et valeurs des codes diagnostiques, l’interprétation des résultats statistiques, la rédaction du manuscrit avec l’emphase sur la section « Discussion », la correction du manuscrit selon les commentaires des co-auteurs et des journaux scientifiques, et la soumission du manuscrit aux journaux scientifiques.

Simon de Denus a participé à la conception du protocole de recherche, la supervision du projet, la rédaction de la section « Résultats » du manuscrit, et la révision du manuscrit. Sylvie Perreault a fourni la cohorte de patients provenant des bases de données administratives de la Régie de l’assurance maladie du Québec (RAMQ) et la Banque de données ministérielle Med-Echo. Elle était aussi impliquée dans la conception du protocole de recherche, la supervision du projet, la rédaction de la section « Méthodes » du manuscrit, et la révision du manuscrit. Marc Dorais a effectué les analyses statistiques et a révisé le manuscrit. Michel White, Eileen O’Meara, Jean-Lucien Rouleau, Brian White-Guay, et Ali Ahmed ont révisé le manuscrit et ont apporté des suggestions selon leurs expertises.

Chapitre 4

Analyse rétrospective de la combinaison médicamenteuse de la spironolactone avec le candésartan au sujet de la glycémie en insuffisance cardiaque – Sous-étude d’une étude prospective

Pour ce projet, j’étais impliquée dans la conception et la rédaction du protocole de recherche, la collaboration avec la statisticienne du projet, et l’interprétation des résultats.

Simon de Denus a participé à la conception du protocole de recherche et la supervision du projet. Asmaa Mansour a effectué les analyses statistiques.

Chapitre 5

Korol S, White M, O'Meara E, Tournoux F, Racine N, Ducharme A, Rouleau JL, Liszkowski M, Mansour A, Jutras M, Guertin MC, Bernier M, Lavoie J, Leclair G, Neagoe PE, Chaar D, Sirois MG, de Denus S. A comparison of the effects of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with glucose intolerance or type II diabetes: A randomized controlled double-blind trial. *Am Heart J*. 2018;204:190-195.

Je suis le principal auteur de cet article. Mes activités ont inclus : l'identification et la sélection des patients éligibles, l'assurance qualité des documents scientifiques et réglementaires, l'extraction et la collecte de données, les analyses statistiques préliminaires, la rédaction de l'ensemble du manuscrit, la correction du manuscrit selon les commentaires des co-auteurs et des journaux scientifiques, et la soumission du manuscrit aux journaux scientifiques.

Simon de Denus et Michel White, de l'Institut de Cardiologie de Montréal, étaient les investigateurs principaux de cette étude. Ils étaient donc responsables de la conception de l'étude, la supervision du projet, et la révision du manuscrit. Michel White, Eileen O'Meara, François Tournoux, Normand Racine, Anique Ducharme, Jean-Lucien Rouleau, Mark Liszkowski, et Mathieu Bernier ont aidé au recrutement des patients, et ont examiné les patients d'étude lors de leurs visites. François Tournoux et Mathieu Bernier étaient les investigateurs des deux autres centres participants : le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval. Asmaa Mansour a effectué les analyses statistiques. Marie-Claude Guertin était impliquée dans la conception de la stratégie statistique. Martin Jutras, Joël Lavoie, Grégoire Leclair, Paul-Eduard Neagoe, Diana Chaar, et Marin G. Sirois étaient responsables des mesures des biomarqueurs. Tous les co-auteurs ont révisé et approuvé le manuscrit.

Chapitre 1. Introduction

1 L'aldostérone: une partie d'un système neurohormonal complexe

1.1 Découverte endocrinienne : le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

En 1898, le physiologiste Robert Tigerstedt s'intéressait à l'étude de la circulation sanguine.^{1,2} Avec son étudiant Per Bergman, il a émis l'hypothèse qu'il existe dans le rein une substance avec un effet « presseur », qui, une fois relâchée dans la circulation, augmente la pression sanguine.¹ Pour explorer cette question, les chercheurs ont injecté des extraits rénaux salins de lapin dans des lapins récipiendaires, et ont observé une augmentation en pression artérielle. Cette expérience a démontré l'existence d'une nouvelle substance, que les chercheurs ont surnommé la « rénine ».^{1,3-5} L'importance de cette découverte clé a été complètement ignorée pendant plusieurs décennies,^{1,3,4} jusqu'aux années 1930-1940, où deux groupes ont découvert de manière indépendante un peptide causant l'hypertension rénale, nommé « hypertensine » par un groupe et « angiotonine » par l'autre groupe. Renommée par la suite en angiotensine, elle a été identifiée sous deux formes, l'angiotensine I (Ang I) et l'angiotensine II (Ang II).^{3,4}

Pendant la première moitié du XX^{ème} siècle, des travaux sur le cortex surrénalien avaient démontré que cette partie de la glande surrénale avait une certaine activité minéralocorticoïde.⁶ En 1953, les chercheurs Simpson et Tait⁷ ont réussi à isoler la substance minéralocorticoïde,⁸ qui a été surnommée « aldostérone ».⁶ Finalement, des études subséquentes ont démontré que l'Ang II stimule la relâche de cette hormone.^{3,4,6} C'est ainsi que le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) a été établi. Ses deux médiateurs majeurs, l'Ang II et l'aldostérone, induisent la rétention de sodium dans le rein.⁴

Ces découvertes étaient révolutionnaires, car elles ont élucidé la présence d'un axe endocrinien important, impliqué, parmi de nombreux processus, dans l'homéostasie de la pression artérielle, la perfusion tissulaire, et le volume extracellulaire.³ Ses nombreuses enzymes et hormones sont des cibles pharmacologiques reliées à une panoplie d'agents thérapeutiques.^{3,4} Des recherches continuelles révèlent une complexité croissante,^{3,4} avec une voie classique et des voies alternatives.^{2,3}

1.2 Les voies du SRAA

1.2.1 La voie classique du SRAA

La cascade de signalisation du SRAA débute par des signaux stimulateurs sur la rénine (Figure 1). Elle est synthétisée dans les cellules juxtaglomérulaires rénales,^{3,9,10} sous forme d'une préprohormone,³ et convertie en forme active après une protéolyse de la prorénine. Elle est ensuite stockée dans des granules, et plusieurs signaux peuvent stimuler sa sécrétion via exocytose :^{3,11} 1) en cas de diminution du volume sanguin circulant, la réduction de la perfusion rénale, de l'étirement, et de la pression afférente artériolaire est détectée par des barorécepteurs rénaux^{3,10-12} ; 2) la détection d'une réduction des concentrations de sodium chlore (NaCl) par les chémorécepteurs de la macula densa du tubule distal^{3,10-12}; 3) la décharge sympathique via les récepteurs β_1 -adrénergiques^{3,10} ; et 4) des changements dans les concentrations de peptides natriurétiques.¹³

Suite à sa sécrétion dans les cellules juxtaglomérulaires des artérioles rénales afférentes,¹³ la rénine clive la portion N-terminale de l'angiotensinogène, une globuline circulante, synthétisée dans le foie, pour former le décapeptide biologiquement inactif Ang I.^{3,9-14} Cette phase constitue l'étape limitante de la signalisation du SRAA.^{3,9,15} Ce dernier est ensuite hydrolysé par l'enzyme de conversion à l'angiotensine (ECA), présente surtout dans les poumons¹⁰ ainsi que dans l'endothélium et autres tissus,⁹ en un octapeptide biologiquement actif, Ang II.^{3,9-12,14} L'Ang II se lie à un récepteur couplé aux protéines G qui est largement distribué dans de nombreux tissus : le récepteur à l'angiotensine II de type 1 (AT₁).^{3,9,10,13} Ceci stimule la relâche de l'aldostérone à partir du cortex surrénalien.^{3,9-12} L'aldostérone se lie au récepteur aux minéralocorticoïdes (RM) dans la glande surrénale.^{5,11} Ceci augmente la réabsorption de sodium et d'eau dans le tubule contourné distal et canal collecteur du rein.^{3,11}

Une augmentation de la pression artérielle et volume sanguin^{3,16} rétablit la perfusion rénale. La relâche de rénine peut être inhibée via une boucle courte de rétroaction négative, lorsque des concentrations élevées d'Ang II inhibent la sécrétion de la rénine en se liant aux récepteurs AT₁ situés dans les cellules juxtaglomérulaires.^{3,5,16} Dans une boucle longue de rétroaction

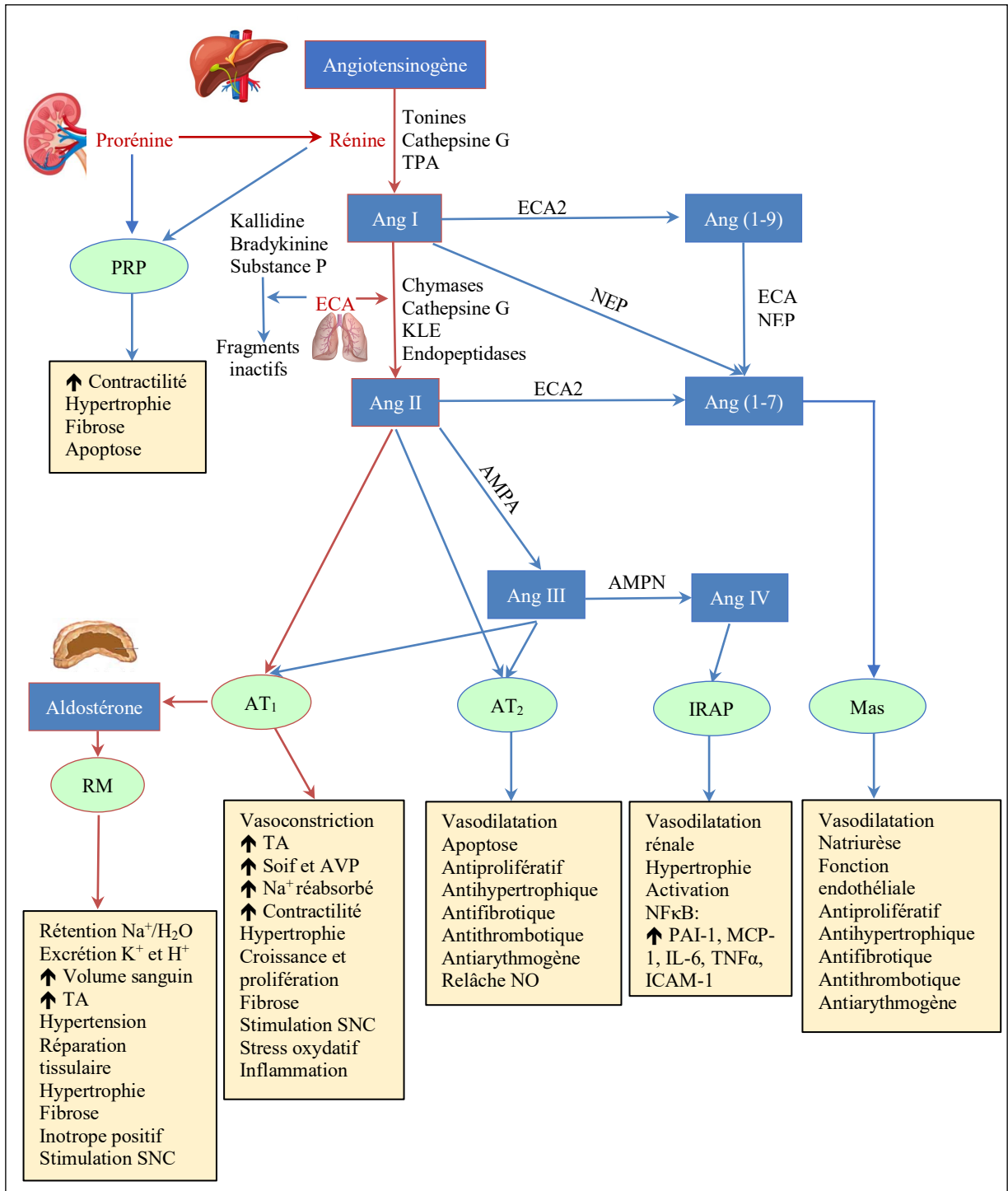


Figure 1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)^{2, 3, 9-14}

Flèches rouges : voie classique ; flèches bleues : voies alternatives. AMPA : aminopeptidase A; AMPN : aminopeptidase N; Ang I : angiotensine I; Ang II : angiotensine II; AT₁ : récepteur à l'angiotensine II de type 1; AT₂ : récepteur à l'angiotensine II de type 2; AVP : arginine-vasopressine; ECA : enzyme de conversion à l'angiotensine; ECA2 : enzyme de conversion à l'angiotensine 2; ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1; IL-6 : interleukine 6; IRAP : insulin-regulated aminopeptidase receptor; KLE : kallikrein-like enzymes; MCP-1 : monocyte chemoattractant protein; NEP : néprilysine; NFκB : nuclear factor-κB; NO : oxyde nitrique; PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1; PRP : récepteur pro/rénine; RM : récepteur aux mineralocorticoïdes; SNC : système nerveux central; TA : tension artérielle; TNFα : tumor necrosis factor-α; TPA : tissue plasminogen activator.

négative, l'augmentation en pression artérielle et volume sanguin, résultant de l'Ang II, inhibe aussi la relâche de la rénine de plusieurs façons :^{3, 16} l'activation de barorécepteurs de haute pression menant à une diminution en tonus sympathique rénal, une augmentation de la pression des vaisseaux préglomérulaires, et une diminution de la réabsorption de NaCl dans le tubule proximal induisant une distribution plus marquée vers la macula densa.⁵

L'Ang II, effecteur clé du SRAA,^{2, 3, 9} exerce de nombreux effets autres que la relâche de l'aldostérone. Elle est un des vasoconstricteurs endogènes les plus puissants,¹³ et cause la constriction des artérioles rénales et systémiques et la réabsorption de sodium au niveau proximal du néphron.^{3, 13, 14} À part la vasoconstriction et l'augmentation en pression artérielle, elle cause une augmentation de la soif et sécrétion de l'arginine-vasopressine (AVP), une augmentation en contractilité cardiaque, l'hypertrophie cardiaque/vasculaire, la croissance et prolifération cellulaire, la fibrose, le stress oxydatif, et l'inflammation.^{2, 3, 9, 11, 14} Elle a un effet sur le système nerveux sympathique (SNS).^{3, 9, 11} L'aldostérone, deuxième effecteur majeur, sera discutée plus loin dans cette thèse. Le SRAA est inhibé, via une inhibition de la sécrétion de la rénine, par le potassium, le calcium, l'Ang II, et les peptides natriurétiques auriculaires.¹⁰

1.2.2 Les voies non classiques du SRAA

Des recherches ont démontré la présence d'autres voies de signalisation du SRAA (Figure 1). Parmi les éléments « classiques », la prorénine et rénine semblent jouer un rôle direct cellulaire via la liaison à un récepteur spécifique, le récepteur à la pro/rénine (PRP),⁹ exprimé à la surface des cellules du cœur, cerveau, placenta, et en moindre quantité dans les reins^{2, 3} et le foie.² Ceci semble amplifier l'activité catalytique de la prorénine/rénine^{2, 3} et activer les MAP (*mitogen activated protein*) kinases ERK1 et ERK2 (*extracellular signal-regulated kinase*),³ influençant la contractilité, l'hypertrophie, la fibrose,^{2, 9} et l'apoptose.⁹ Ces effets sont indépendants de l'Ang II.³ Ensuite, l'ECA joue d'autres rôles enzymatiques, notamment, la dégradation d'autres peptides, tels que les peptides vasodilatateurs bradykinine et kallidine, en fragments inactifs.^{3, 9} Ceci peut expliquer aussi l'effet vasoconstricteur.³ Elle dégrade aussi la substance P.³

Des enzymes additionnelles peuvent remplir les fonctions de la rénine et l'ECA. Par exemple, l'Ang I peut être transformée en Ang II de manière indépendante de l'ECA. En effet, la transformation en Ang II peut se produire via des chymases,^{2, 3, 9, 12} cathepsine G, les *kallikrein-like enzymes* (KLE), et endopeptidases.^{3, 9} Aussi, l'angiotensinogène peut être transformé en Ang I de manière indépendante de la rénine, par l'action de la cathepsine G et les tonines.^{3, 12} L'angiotensinogène semble aussi pouvoir être transformé directement en Ang II.^{3, 17}

Il semble aussi avoir d'autres métabolites actifs d'angiotensine, tels que l'Ang III, Ang IV, et Ang (1-7).^{2, 3, 12} De plus, des recherches ont mené à la découverte d'autres récepteurs, tels que trois autres sous-type de récepteurs à l'angiotensine (AT₂, AT₃, et AT₄ aussi nommé IRAP [*insulin-regulated aminopeptidase receptor*]), ainsi que les récepteur Mas.^{2, 3}

Concernant la synthèse, Ang III est produite à partir du clivage d'acides aminés dans la portion N-terminale de Ang II par l'aminopeptidase A.^{2, 3} Ang III est ensuite dégradée par l'aminopeptidase N en Ang IV,^{2, 3, 18} qui est transformé en fragments inactifs. Le clivage à la portion C-terminale de l'Ang II mène à la production de l'heptapeptide Ang (1-7). L'enzyme responsable pour cette transformation est l'ECA2, qui partage une homologie avec l'ECA mais n'agit pas au niveau des mêmes métabolites.^{2, 3, 9} Ang (1-7) peut aussi être produite à partir d'Ang I, sous l'action d'autres peptidases,² comme la néprilysine (*neutral endopeptidase* NEP).⁹ ECA2 peut aussi cliver l'Ang I en Ang (1-9).^{2, 3, 9} Puis, la néprilysine et l'ECA peuvent convertir Ang (1-9) en Ang (1-7).¹⁹ Notons que la néprilysine exerce plusieurs autres effets, notamment, la dégradation de la bradykinine (comme l'ECA) et des peptides natriurétiques.¹⁹

Les voies non classiques ont révélé de nombreux autres effets du SRAA. Plus précisément, l'Ang II est non seulement capable de se lier au récepteur AT₁, mais aussi au récepteur AT₂.^{2, 12} Le récepteur AT₂ est exprimé surtout pendant la vie fœtale dans le cerveau, le rein, et d'autres sites. Son expression diminue en état post-natal.^{3, 9, 13} Toutefois, chez l'adulte, il est associé à des effets qui opposent ceux du récepteur AT₁,⁹ et, ainsi, mène à la natriurèse,¹² la vasodilatation, l'apoptose, un effet antiprolifératif,^{2, 3} antihypertrophique, antifibrotique, antithrombotique, antiarythmogène, et la relâche d'oxyde nitrique (NO)² et bradykinine.¹² Quant à l'Ang III, comme pour son précurseur l'Ang II, elle est capable de se lier aux

récepteurs AT₁ et AT₂,² et a des effets similaires à l'Ang II.² Cependant, il semble que le taux de clairance métabolique de l'Ang III pourrait être plus élevé que celui de l'Ang II.^{2, 20} L'Ang IV se lie au récepteur IRAP et cause la vasodilatation rénale, l'hypertrophie, et l'activation de NFκB (*nuclear factor-κB*) qui augmente l'expression de PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*),^{2, 3} MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*), IL-6 (interleukine 6), TNFα (*tumor necrosis factor-α*) et ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*).² L'Ang (1-7) se lie au récepteur Mas, et mène à la vasodilatation, la natriurèse, et des effet antiprolifératifs, antihypertrophiques, antifibrotiques, antithrombotiques, antiarythmogènes,^{2, 3, 9} et inhibiteurs de stress oxydatif.¹³ Elle est impliquée dans la protection cardiaque et rénale.^{3, 9} Ses effets opposent aussi ceux de l'Ang II, notamment au niveau de la vasoconstriction.^{2, 9}

1.2.3 Le SRAA tissulaire

En plus des nouvelles signalisations, la nature elle-même et la localisation de ce système sont plus diverses que présumé au départ. En effet, le SRAA semble exister aussi sous forme locale ou tissulaire,^{2, 3, 9, 11, 13} dans les organes comme le cœur, le cerveau, le tissu adipeux, le pancréas, et les organes reproductifs.² Ainsi, en plus du système endocrinien, le SRAA joue un rôle autocrine, intracrine, et paracrine.^{2, 3, 11, 13} Le SRAA circulatoire et local agissent de manière complémentaire. En général, le SRAA circulatoire contrôle le volume systémique, la pression artérielle, et la balance électrolytique, alors que le SRAA local est impliqué dans la croissance, la synthèse protéique, la prolifération, et les fonctions spécifiques de chaque tissu.²

Dans le système local, la majorité de la rénine provient des reins.² Toutefois, elle peut être aussi synthétisée dans d'autres tissus, tels que le cerveau, la glande surrénale, les ovaires, le tissu adipeux viscéral, et, potentiellement, le cœur et le tissu vasculaire.³ De même, l'Ang II peut être synthétisée localement dans certains tissus³ et exercer des effets dans le rein, le cœur, les vaisseaux sanguins, le cerveau, et les organes lymphatiques,⁹ via les acteurs classiques et non classique.³ Les voies alternatives de synthèse de l'Ang II, indépendantes de la rénine, peuvent être localisées dans le cœur, les vaisseaux sanguins périphériques, les reins, le cerveau, les glandes surrénales, l'hypophyse, le tissu adipeux, les testicules, les ovaires, et la peau.³ L'aldostérone est aussi présente dans le SRAA local.^{9, 11}

1.3 L'aldostérone comme médiateur neurohormonal majeur

1.3.1 Nature de l'aldostérone : une hormone stéroïdienne

L'hormone d'intérêt pour cette thèse est l'aldostérone. Présente à la dernière étape du SRAA, elle est largement responsable de l'effet hémodynamique de ce système. Ses nombreux effets la rendent une cible thérapeutique importante dans de nombreuses maladies.^{21, 22} Elle fait partie de la famille des hormones stéroïdiennes.

1.3.2 La synthèse des hormones stéroïdiennes

La stéroïdogénèse commence par la synthèse *de novo* d'hormones, sans hormones pré-synthétisées pour sécrétion immédiate (Figure 2).²³ Les hormones stéroïdiennes sont caractérisées par un précurseur commun : le cholestérol,^{11, 23, 24} qui provient de gouttelettes du cytosol contenant des esters de cholestérol. Il est stocké à la membrane externe de la mitochondrie (*outer mitochondrial membrane* OMM)²³ dans des vacuoles cytoplasmiques.²⁴ Pour l'initiation de la stéroïdogénèse, des signaux stimulateurs mobilisent le cholestérol à l'OMM.^{23, 24} Il est transféré de l'OMM à la membrane interne de la mitochondrie (*inner mitochondrial membrane* IMM) grâce à la protéine StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*).^{11, 23, 24} Dans cette région, l'enzyme CYP11A1 (cytochrome P450_{scc}) catalyse, via clivage, la conversion du cholestérol en pregnénolone.^{11, 23, 24} Cette transformation constitue l'étape limitante.^{11, 23} Par la suite, la pregnénolone quitte la mitochondrie,¹¹ et est transformée en hormone minéralocorticoïde (aldostérone), glucocorticoïde (cortisol), ou hormones sexuelles (androgènes et progestérone), dépendamment de l'enzyme impliquée.²⁴

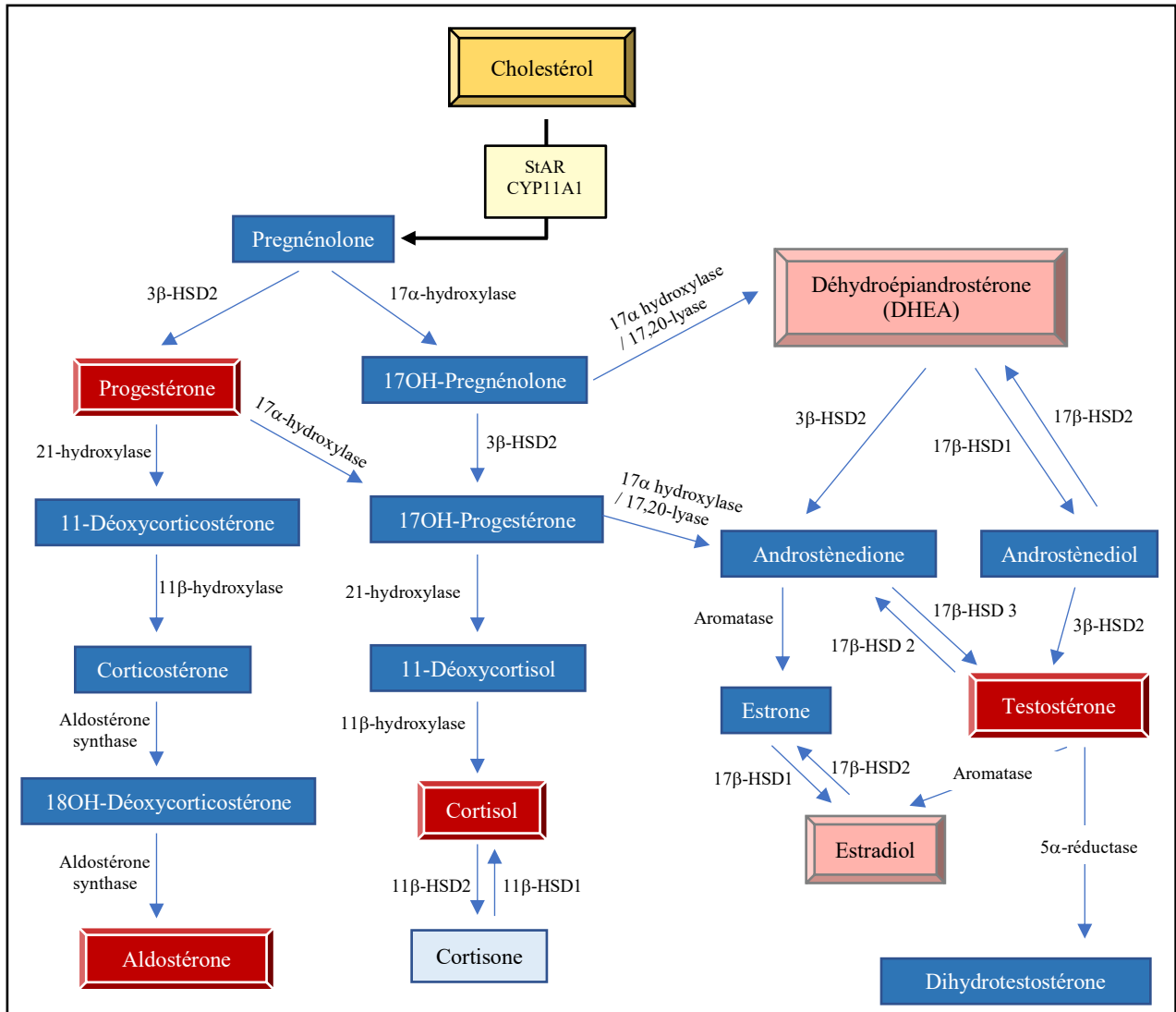


Figure 2. La stéroïdogénèse^{5, 11, 23-25}

HSD : hydroxystéroïde déshydrogénase ; OH : hydroxy ; StAR : *steroidogenic acute regulatory protein*

Pour la formation d'androgènes, l'action de la 17 α -hydroxylase est amplifiée environ 10 fois par le cofacteur cytochrome b₅ (CYP5A). La sulfotransférase SULT2A1 est responsable de la conjugaison de DHEA à sulfate-déhydroépiandrostérone (DHEA-S). DHEA-S joue un rôle dans la régulation de la synthèse surrénalienne d'androgènes.

1.3.3 Le lieu de sécrétion et la régulation des hormones stéroïdiennes

Le lieu de la synthèse stéroïdienne est la glande surrénale,^{23, 24} ainsi que les gonades et le placenta.^{11, 24} La fonction de la glande surrénale, localisée au-dessus des reins, est de protéger contre le stress, maintenir la balance électrolytique et liquidienne, et contrôler la pression artérielle. En termes de poids, elle est composée à 90% du cortex surrénalien, et à 10% de la

médulla.^{11, 24} Les cellules neuroendocrines de la médulla, sous stimulation sympathique, synthétisent les catécholamines,²⁴ l'épinéphrine et la norépinéphrine.¹¹ C'est le cortex surrénalien qui est le lieu de synthèse des hormones stéroïdiennes.^{23, 24} Ce dernier se divise en trois zones (ou « zonations ») : la zona glomerulosa, la zona fasciculata, et la zona réticularis.^{23, 24} Chaque zone est spécifique à la synthèse de minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, ou hormones androgènes, dépendamment des enzymes exprimées.^{11, 24} Les enzymes qui jouent un rôle dans plusieurs voies de stéroïdogénèse sont présentes dans plusieurs zones du cortex surrénalien.²³

La stimulation se fait via l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.¹¹ Les hormones stéroïdiennes peuvent être relâchées de façon aiguë, sur une durée de seulement quelques minutes. Les stimuli possibles incluent des cas de stress aigu, menant à la sécrétion de glucocorticoïdes, ou la régulation rapide de la pression artérielle résultante en une relâche de minéralocorticoïdes.¹¹ Par contre, la production de ces hormones peut aussi être chronique. Elle survient lors de famine prolongée ou maladie chronique.¹¹ Les hormones trophiques (hormone corticotrope [*adrenocorticotrophic hormone*] ACTH ou hormone lutéinisante LH) mobilisent le cholestérol pour la stéroïdogénèse de manière pulsatile dans la glande surrénale et les gonades.²⁴

La zona glomerulosa, la zone la plus externe du cortex surrénalien,³ constitue le lieu de synthèse des minéralocorticoïdes (aldostérone).^{3, 9-11, 23, 24, 26} Elle est la seule zone à exprimer l'aldostérone synthase,^{23, 24} et exprime peu la 17 α -hydroxylase/17,20-lyase qui mène à la synthèse de cortisol et androgènes.^{11, 23} L'Ang II et les concentrations extracellulaires de potassium sont les régulateurs majeurs de l'aldostérone.^{3, 10, 11, 23} La synthèse de l'aldostérone peut aussi être stimulée, en moindre partie, par l'ACTH,⁹⁻¹¹ ainsi que par la norépinéphrine, l'endothéline,¹¹ et la sérotonine.¹⁰ L'Ang II est le facteur de stimulation principal lors d'une diminution de volume intravasculaire.¹¹ De plus, l'Ang II joue un rôle trophique pour la zona glomerulosa, et en son absence, cette zone peut s'atrophier de manière réversible.³ La production d'aldostérone peut être inhibée par la dopamine, l'héparine,¹⁰ le peptide natriurétique auriculaire^{3, 10} et le NO.³

La voie de signalisation de calcium régule l'expression de l'aldostérone synthase¹⁰ et la stimulation de la production de l'aldostérone.^{3,9} L'Ang II et des niveaux augmentés de potassium causent une dépolarisation de la membrane cellulaire et augmentent l'influx en calcium via l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants^{10,11} de type L.¹¹ De plus, l'Ang II stimule la relâche de calcium stocké dans le réticulum endoplasmique et l'entrée de calcium extracellulaire via les canaux calciques voltage-dépendants¹⁰ de type T.^{10,11}

La zona fasciculata, la zone intermédiaire du cortex surrénalien, sécrète les glucocorticoïdes (le cortisol).^{11,23,24} Elle synthétise, en moindre quantité, les androgènes déhydroépiandrostérone (DHEA) et la sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S).¹¹ La production de cortisol est stimulée par l'ACTH,²³ relâchée de l'hypophyse antérieure suite à une stimulation par la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) de l'hypothalamus.^{5,11} L'ACTH se lie au niveau de la surrénale à son récepteur couplé aux protéines G : le récepteur à la mélanocortine de type 2 (MC2R).^{11,24} L'ACTH active la protéine StAR.¹¹ Il y a aussi une augmentation dans la disponibilité du cholestérol, via la phosphorylation de l'enzyme cholesteryl-ester hydrolase.¹¹ L'axe CRH-ACTH-cortisol est sous régulation négative par le cortisol. Une augmentation dans les concentrations de ce dernier inhibe la relâche de CRH, dans une boucle longue de rétroaction négative, ou de l'ACTH.⁵ Il existe aussi une boucle courte de rétroaction négative, où l'ACTH inhibe directement la sécrétion de CRH.¹¹ La sécrétion de l'ACTH, et, par conséquent, du cortisol, est pulsatile et suit un rythme circadien qui est influencé par la lumière et le cycle éveil/sommeil.^{5,11} Dans ce rythme diurnal, l'ACTH augmente surtout tôt le matin,⁵ et les concentrations en cortisol sont les plus élevées pendant les premières heures de réveil,¹¹ ou environ à 8h00.⁵ Elles diminuent surtout en après-midi.¹¹

La zona réticularis est la région où sont synthétisés les androgènes.^{11,23,24} La DHEA et la DHEA-S sont les hormones stéroïdiennes les plus abondantes dans la glande surrénale.²³ L'ACTH est le stimulateur principal de stéroïdogénèse dans cette zone.²³

1.3.4 Les récepteurs stéroïdiens

Les hormones stéroïdiennes se lient à des récepteurs intracellulaires cytosoliques ou nucléaires.¹¹ Après la liaison, les récepteurs se dissocient de ses protéines chaperonnes (HSP

[*heat shock proteins*])^{11, 26} et il y a une dimérisation du complexe hormone-récepteur.¹¹ Si le récepteur est situé dans le cytosol,⁵ le complexe est transloqué au noyau.^{5, 11} Une fois arrivé au noyau, le complexe se lie sur la chromatine à des éléments de réponse (HRE [*hormone response elements*], aussi appelés SRE [*steroid response elements*]) situés sur les régions régulatrices des gènes.^{11, 26} Ceci permet de réguler la transcription génique, et, par conséquent, la synthèse ou la répression de protéines.¹¹ De ce fait, ces récepteurs sont nommés les « récepteurs génomiques » ou « récepteurs nucléaires ».⁵

Les RM sont situés dans le tissu épithélial du tubule contourné distal, segment connecteur, et canal collecteur du rein,^{5, 9, 11} ainsi que le colon^{5, 26} et les glandes salivaires et sudoripares.⁵ Dans le tubule contourné distal et canal collecteur, le RM est exprimé surtout dans les cellules principales, plutôt que dans les cellules intercalaires.¹¹ L'aldostérone se lie à son récepteur au niveau du cytoplasme des cellules principales, et génère une synthèse protéique nucléaire.⁹ La liaison active des protéines préexistantes et stimule de nouvelles protéines.¹¹ La synthèse de protéines *de novo* prend plusieurs heures pour être complétée.⁹ Le RM augmente le transport transépithélial de sodium.¹¹ Les RM sont aussi présents au niveau des cellules glomérulaires endothéliales, les cellules mésangiales, les podocytes, et l'endothélium vasculaire rénale.⁹ Ils peuvent aussi être exprimés dans d'autres organes, dans des cellules non-épithéliales, comme l'hippocampe, le cœur, les vaisseaux, et le tissu adipeux.⁵

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans les effets génomiques de l'aldostérone via le RM (Figure 3). La translocation du complexe RM-aldostérone au noyau contrôle l'expression de protéines nommées AIP (*aldosterone induced proteins*).⁵ Ces dernières régulent la formation et l'action d'éléments présents à la membrane cellulaire, impliqués dans la réabsorption de sodium dans ces segments du néphron.⁵

Premièrement, les AIP, via l'action de l'aldostérone, exercent un effet sur les canaux sodiques présents à la membrane apicale, nommés les canaux ENaC (*amiloride-sensitive epithelial sodium [Na⁺] channels*).⁵ Leur nom est dû au fait qu'ils peuvent être inhibés par la molécule pharmacologique amiloride.²⁷ Ainsi, l'aldostérone active ces canaux, inhibe leur élimination de la membrane,⁵ et augmente leur synthèse *de novo*.^{5, 11} Ceci augmente l'entrée de sodium à

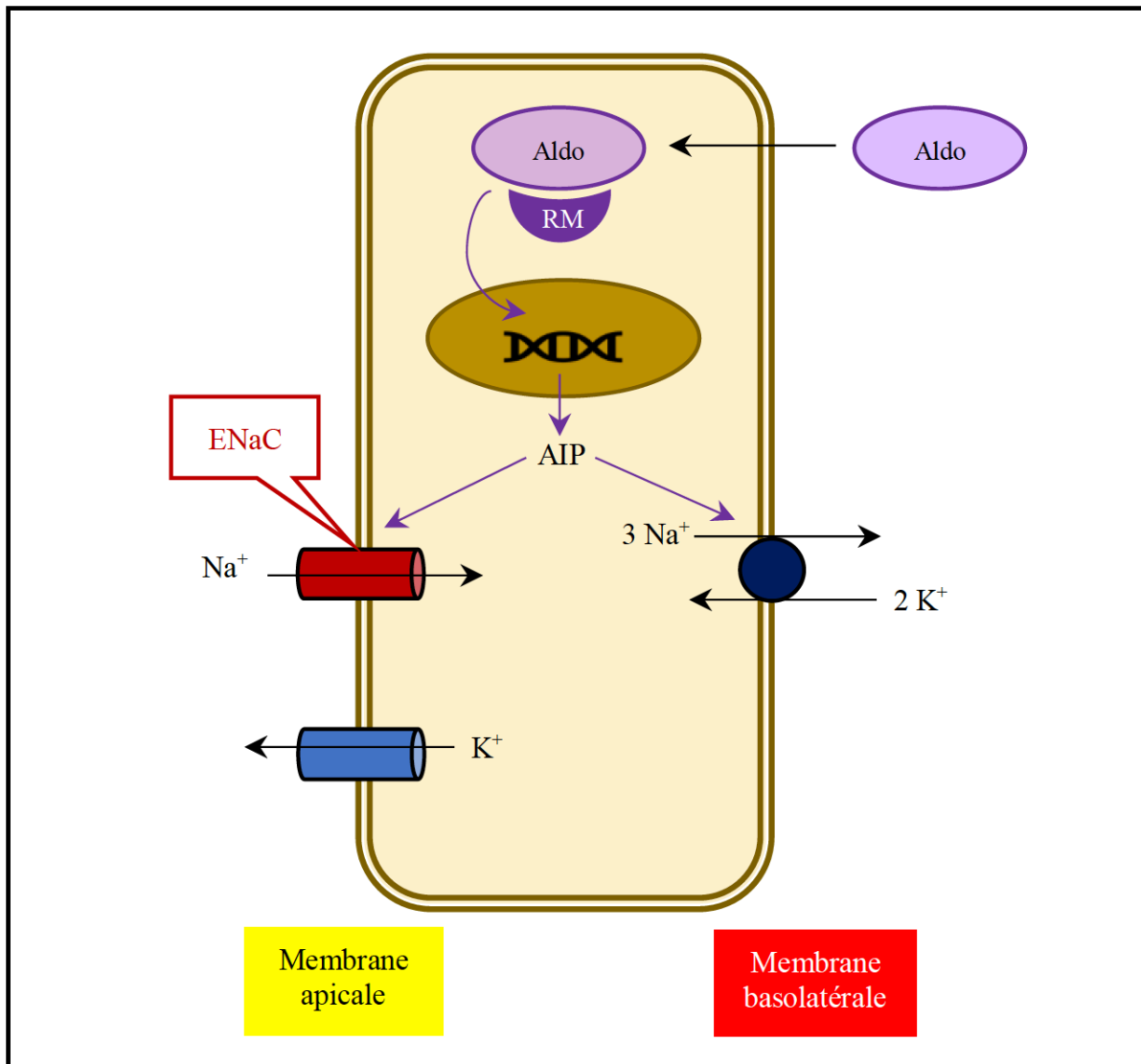


Figure 3. Action de l'aldostérone dans les cellules épithéliales du tubule contourné distal et canal collecteur^{5, 11, 26}

AIP: aldosterone induced proteins; Aldo : aldostérone; ENaC : epithelial sodium channel; K⁺: potassium; Na⁺: sodium; RM: récepteur aux minéralocorticoïdes

la membrane apicale.¹¹ Deuxièmement, au niveau de la membrane basolatérale, les AIP exercent une action sur la pompe Na⁺/K⁺-ATPase (sodium/potassium adénosine triphosphatase).⁵ Par conséquent, l'aldostérone redistribue la pompe Na⁺/K⁺-ATPase du cytosol à la membrane basolatérale,⁵ et stimule son activité et sa synthèse *de novo*.^{5, 11} Celle-ci pousse les ions sodium, réabsorbé de l'urine, vers le compartiment extracellulaire sanguin, en

échange pour l'entrée d'ions de potassium.¹¹ Ainsi, la pompe Na^+/K^+ -ATPase génère un gradient électrochimique,^{11,26} avec une accentuation du voltage transépithélial luminal négatif.⁵ Ceci favorise, dans les cellules principales,⁵ l'entrée des ions Na^+ ,²⁶ et l'excrétion des ions K^+ intracellulaires vers le lumen^{5,11} via les canaux potassiques ROMK (*renal outer medullary potassium channel* [Kir1.1]) et BK (*Big Potassium*) à la membrane apicale.⁵ Avec l'excrétion des ions K^+ , suit aussi l'excrétion des ions d'hydrogène (H^+) dans les cellules intercalaires.⁵ L'eau suit l'entrée transcellulaire des ions Na^+ via osmose, ainsi que le transport paracellulaire des ions chlore (Cl^-).²⁶ Ainsi, l'augmentation dans la réabsorption de sodium cause une élévation dans la réabsorption d'eau.¹¹ Il faut préciser qu'il y a une augmentation dans l'expression de H^+ -ATPase à la membrane apicale et échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ à la membrane basolatérale des cellules intercalaires. Les cellules intercalaires expriment l'anhydrase carbonique et contribuent à l'acidification de l'urine et l'alcalinisation du plasma.¹¹ Finalement, les AIP augmentent la production mitochondriale d'ATP (adénosine triphosphate) et causent des changements en perméabilité des jonctions serrées.⁵

Normalement, le canal ENaC subit une phosphorylation par la signalisation ERK, ce qui le rend sensible à son ubiquitination des motifs PY et dégradation subséquente par la *ubiquitin-protein ligase* Nedd4-2.⁵ Or, l'aldostérone augmente l'expression de la protéine SGK1 (*glucocorticoid-regulated kinase 1*) qui phosphoryle et inactive Nedd4-2. Nedd4-2 est incapable d'agir au niveau du canal ENaC. De plus, l'aldostérone augmente l'expression d'une deuxième protéine, GILZ (*glucocorticoid-induced leucine zipper protein*). Cette dernière stabilise SGK1, diminue la signalisation ERK, et diminue la phosphorylation du canal ENaC. Par conséquent, le canal ENaC reste à la membrane et permet plus de réabsorption de sodium.⁵

Le RM a une affinité égale à l'aldostérone et au cortisol.^{11,28} Les concentrations de cortisol sont 100 à 1000 fois plus élevées que celles de l'aldostérone,¹¹ ce qui pourrait, en théorie, empêcher continuellement la liaison de l'aldostérone à son récepteur. Le cortisol est capable de se lier au RM et exercer des effets minéralocorticoïdes, tels que la rétention de sodium et d'eau.¹¹ Afin de remédier à ce problème, il existe deux enzymes qui régulent les concentrations de cortisol biologiquement actif au niveau des récepteurs de certains tissus. Le tubule contourné distal et canal collecteur du rein expriment la 11 β -hydroxystéroïde

déshydrogénase de type II (11 β HSD II), qui convertie le cortisol en sa forme inactive, la cortisone (Figure 2).^{5, 11, 29} La cortisone a une affinité significativement diminuée au RM.¹¹ Ainsi, la présence de 11 β HSD II confère une spécificité du RM à l'aldostérone, et prévient l'activité en excès du cortisol.¹¹ En cas de diminution de la 11 β HSD II, les niveaux de cortisol augmentent et l'activité minéralocorticoïde est plus élevée.¹¹ Cette enzyme est exprimée en faible quantité dans le muscle squelettique, le foie, et le tissu adipeux.²⁸ Au contraire, le foie, le tissu adipeux, les poumons, le muscle squelettique, le muscle vasculaire lisse, les gonades, et le système nerveux central expriment l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type I (11 β HSD I). Celle-ci convertie la cortisone, forme inactive du cortisol, en cortisol (Figure 2).¹¹ La spécificité peut aussi être assurée par quelques autres mécanismes. Premièrement, les glucocorticoïdes circulants sont hautement liés à des protéines, alors que les minéralocorticoïdes circulent surtout sous forme non liée.²⁶ Deuxièmement, la dissociation de l'aldostérone du RM s'effectue cinq fois plus lentement que celle du cortisol.¹¹

Brièvement, les récepteurs glucocorticoïdes sont exprimés dans la majorité des cellules de l'organisme.¹¹ Comme les RM, les récepteurs glucocorticoïdes sont de nature génomique et exercent leur effet sur la transcription génique après la translocation du complexe ligand (cortisol)-récepteur, à partir du cytoplasme, au noyau.⁵ Ainsi, le cortisol a un effet sur de nombreux gènes. Parmi ces derniers, il y a une régulation à la baisse des gènes POMC (pro-opiomélanocortine, synthèse d'ACTH), cyclo-oxygénase 2 (COX-2), iNOS (NO synthase inducible [*inducible NOS*] ou NOS2), et cytokines inflammatoires.⁵

Les récepteurs androgènes sont aussi situés dans le cytoplasme, et sont transloqués au noyau après la liaison de la testostérone ou de la dihydrotestostérone.⁵ Les récepteurs d'estrogènes (ER α et ER β) et progestérone (PRA et PRB) se retrouvent dans le noyau et exercent un effet nucléaire, une fois liés à leurs ligands respectifs.⁵ Ils sont présents dans les organes reproductifs, et, en moindre quantité, dans les os, le cœur, l'endothélium vasculaire, le foie, la voie gastro-intestinale, le système nerveux central, et le système immunitaire.⁵

1.3.5 Le rôle des hormones stéroïdiennes

L'aldostérone est un régulateur clé de la balance électrolytique et liquidienne.^{5, 24, 26} Le contrôle de l'homéostasie sodium-potassium et le suivi de l'eau via osmose permet d'avoir une régulation du volume extracellulaire et de la pression rénale.^{3, 9, 11, 26} Puisqu'elle augmente la réabsorption de sodium et d'eau dans le tubule contourné distal et canal collecteur du rein, elle favorise, comme contre-transport, l'excrétion des ions de potassium et hydrogène.^{3, 5, 11} Elle prévient l'hyperkaliémie, surtout en périodes de prise élevée de potassium ou d'exercice intense, quand le muscle squelettique sécrète beaucoup de potassium.¹¹ La majorité du sodium est réabsorbé dans le tubule proximal du néphron, avant le tubule contourné distal et canal collecteur. Ces segments sont responsables seulement de la réabsorption de 5% à 10 % du sodium filtré, et l'aldostérone contrôle 2% du sodium réabsorbé.¹¹ L'aldostérone est régulée à la hausse lors d'une diminution de pression artérielle et augmentation des ions K⁺, et régulée à la baisse quand la pression artérielle augmente et les concentrations en ions K⁺ diminuent.²⁶ Le Tableau I présente le rôle d'autres hormones stéroïdiennes.

Tableau I. Le rôle des hormones glucocorticoïdes et hormones sexuelles^{5, 11, 24, 25}

Hormone	Rôle
Cortisol	Réponse adaptative au stress (infection, hypoglycémie, chirurgie, trauma). Métabolisme du glucose : augmentation des concentrations de glucose sanguin. Effet catabolique : stimulation de gluconéogenèse, protéolyse, lipolyse ; inhibition de synthèse protéique dans le muscle. Foie : augmentation d'enzymes gluconéogéniques (glucose-6-phosphate). Muscle squelettique : intervention dans translocation de GLUT4. Réponse vasculaire : augmentation de réactivité aux catécholamines et l'Ang II. Diminution d'absorption de calcium et croissance osseuse. Effet anti-inflammatoire/immunosuppresseur.
Androgènes	Différenciation mâle de fœtus ; changements physiques/sexuels en puberté. Testostérone : androgène plus puissant que ses précurseurs.
Estrogènes	Développement et caractéristiques sexuelles chez les filles durant la puberté. Régulation du cycle menstruel et des organes reproductifs chez les femmes. Développement des glandes mammaires. Favorisent la croissance cellulaire et le maintien de la masse osseuse.
Progestérone	Régulation du cycle menstruel. Maintien de la grossesse : suppression de menstruation et contractilité utérine.

	Glandes mammaires : pendant la grossesse, prolifération des acini, puis, lactation.
--	---

GLUT4 : glucose transporter 4

1.3.6 Particularité de l'aldostérone : partie du SRAA tissulaire

Il est nécessaire de souligner que l'aldostérone est impliquée dans des mécanismes autres que ceux mentionnés précédemment, par le fait qu'elle est aussi présente au niveau tissulaire, comme les autres acteurs du SRAA. Au niveau cardiovasculaire (CV), l'aldostérone cause l'hypertension et la fibrose.⁵ En fait, les RM ont aussi été identifiés dans les kératinocytes spidermes, les neurones du système nerveux central, les cardiomyocytes,¹¹ et les cellules endothéliales^{9, 11} et musculaires lisses des vaisseaux systémiques.¹¹ Les recherches ont mené à la découverte de RM non génomiques.^{9, 30} Ces récepteurs, localisés à la membrane plasmique, sont présents dans le cœur, les vaisseaux sanguins, le foie, les cellules β du pancréas, et les cellules mésangiales glomérulaires.⁹ Les effets produits via ces récepteurs se passent en quelques minutes.⁹ Cette voie non génomique semble augmenter la fibrose, la déposition de collagène, l'inflammation, et le remodelage cardiaque et vasculaire.^{9, 31}

L'aldostérone peut augmenter la réabsorption de sodium et d'eau non seulement dans le rein, mais aussi dans le colon et les glandes salivaires et sudoripares.^{3, 11} Elle cause l'excrétion du potassium dans l'urine, les fèces, la salive, et la sudation.¹¹ Elle peut jouer un rôle d'inotrope positif dans le cœur.¹¹ L'aldostérone elle-même peut être produite localement, menant à un effet paracrine ou autocrine. Cette activité a été établie par l'identification de l'ARN (acide ribonucléique) messager de l'aldostérone synthase dans d'autres tissus, comme l'endothélium et le muscle vasculaire lisse du cœur et des vaisseaux périphériques.^{6, 11, 30} L'effet paracrine semble influencer la réparation tissulaire après l'infarctus du myocarde (IM), et augmenter l'hypertrophie cardiaque et la fibrose.¹¹ Dans le cerveau, l'aldostérone semble être impliquée dans le contrôle neural de la pression artérielle, l'appétit au sodium, la régulation volumique, et la stimulation sympathique.^{11, 31}

1.3.7 Résumé de la physiologie de l'aldostérone

En résumé, l'aldostérone fait partie des hormones stéroïdiennes, qui incluent aussi les glucocorticoïdes (cortisol), les androgènes, et la progestérone. Issues de la glande surrénale, ces hormones partagent un précurseur commun : le cholestérol. L'aldostérone est un médiateur clé du SRAA, et sa liaison au récepteur génomique minéralocorticoïde stimule la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tubule contourné distal et canal collecteur du rein. Des effets résultants incluent l'excrétion des ions de potassium et d'hydrogène, et l'augmentation dans le volume sanguin et la pression artérielle. Or, en conformité avec la complexité des autres acteurs du SRAA, la localisation et les rôles de l'aldostérone sont beaucoup plus nombreux que la simple régulation rénale de l'équilibre électrolytique et hydrique. Notamment, des changements tissulaires peuvent survenir, comme l'hypertrophie et la fibrose. Ainsi, des dérèglements participent à une multitude de pathologies.

1.3.8 États pathologiques : les excès et déficiences en hormones stéroïdiennes

Des atteintes au niveau des enzymes, précurseurs, ou hormones de la stéroïdogénèse génèrent de graves maladies. Certaines mutations génétiques produisent des enzymes non fonctionnelles, causant des excès ou déficiences hormonales.¹¹ Les maladies plus rares sortent de la visée de cette thèse. Par contre, nous allons survoler quelques maladies plus communes.

Un dérèglement des concentrations minéralocorticoïdes est présent en hyperaldostéronisme, défini comme un excès d'aldostérone.¹¹ Dans ce cas, l'augmentation dans la rétention de sodium et d'eau cause l'hypertension, et l'excrétion extrême de potassium génère l'hypokaliémie. Il y a aussi une suppression de la rénine. L'hyperaldostéronisme primaire,³² ou syndrome de Conn, se développe lors d'une tumeur bénigne sécrétant l'aldostérone dans la glande surrénale. L'hyperaldostéronisme secondaire est dû à une activité excessive du SRAA, lors de certaines maladies comme les ascites ou l'insuffisance cardiaque (IC), et résulte en une surproduction d'aldostérone. Des maladies génétiques caractérisées par des mutations dans les canaux ioniques du rein sont associées à l'hyperaldostéronisme tertiaire. Finalement, la suractivation du RM par des hormones autres que l'aldostérone, comme les glucocorticoïdes en cas de concentrations excessives, est définie comme un pseudohyperaldostéronisme.

Parmi les troubles glucocorticoïdes, des excès en cortisol peuvent être observés en présence d'adénomes hypophysaires ou tumeurs ectopiques sécrétant l'ACTH, menant à une surstimulation de synthèse de glucocorticoïdes.¹¹ Alternativement, des tumeurs surrenaliennes produisant des glucocorticoïdes ou l'administration iatrogénique peuvent aussi causer des excès glucocorticoïdes.¹¹ Ces anomalies sont catégorisées sous le nom de « syndrome de Cushing »,³³ caractérisé par une obésité centrale, une myopathie proximale, une hypertension, des changements d'humeur, une accumulation adipeuse dorso-cervicale (bosse de bison) et l'hyperglycémie.¹¹ La forme la plus commune est la « maladie de Cushing », où l'excès en cortisol est dû à une tumeur hypophysaire sécrétant l'ACTH.¹¹

Des anomalies dans les concentrations d'androgènes sont associées à des risques de santé. Par exemple, chez les hommes, des niveaux diminués de DHEA sont associés à des maladies CV.¹¹ Par contre, chez les femmes, les excès en androgènes peuvent causer d'autres problèmes de santé. Parmi ces derniers, il existe le syndrome d'ovaires polykystiques (SOPK), aussi appelé syndrome de Stein-Leventhal, qui est le désordre endocrinien le plus commun chez les femmes en âge de procréer.³⁴ Il est diagnostiqué par la présence d'au moins deux des critères suivants : l'hyperandrogénisme, détecté par des excès en testostérone ou de l'hirsutisme, l'oligoaménorrhée et anovulation chronique, et une morphologie d'ovaires polykystiques.^{34, 35}

Des perturbations dans les concentrations d'hormones stéroïdiennes sont aussi observées dans des pathologies qui ne sont pas reliées à une hormone particulière. Le syndrome métabolique,³⁶ le diabète,³⁷ l'hypertension,³⁸ et l'IC³⁹ ont été associés à des élévations en cortisol. Les concentrations de testostérone semblent être diminuées en diabète⁴⁰ et en IC.^{41, 42} Ces hormones sont donc associées à une multiplicité d'effets physiologiques et pathologies.

1.4 Les effets physiologiques et pathologiques du SRAA

Le SRAA régule la pression artérielle, le volume de fluides, et la réponse vasculaire au trauma et inflammation.^{2, 9, 43, 44} Le SRAA cardiaque est impliqué dans la croissance cellulaire, prolifération, et réponse adaptative à l'étirement du myocarde.³ En conditions physiologiques, il exerce un effet compensatoire lors d'une déplétion de volume intravasculaire et perfusion rénale.^{4, 9, 11} Lors de sudation, vomissements, ou diarrhée, menant à des pertes de sodium et

d'eau, il préserve l'homéostasie de la circulation.¹¹ Il mène aussi à la réparation, en stimulant la coagulation, la fibrose, et la cicatrisation de plaies.⁴ Il est donc un outil de survie essentiel lors de trauma ou hémorragie.⁴

Or, dans le monde actuel, où les conditions de vie sont moins extrêmes, ce système peut être sur-stimulé. Les mécanismes initialement bénéfiques deviennent pathologiques et causent de nombreuses maladies.^{2, 4, 43} Au niveau de la régulation de pression artérielle et volume sanguin, l'activation inappropriée peut causer l'hypertension et la surcharge volumique.⁴ La fonction réparatrice peut générer un remodelage, une fibrose, et une thrombose.⁴ Les maladies associées à l'activité anormale du SRAA incluent l'hypertension, l'athérosclérose, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'IM, l'accident cérébral vasculaire (ACV), l'IC, et les maladies rénales.^{43, 44} En particulier, l'aldostérone participe au remodelage, la régulation du tonus vasculaire,⁴³ la fibrose, l'inflammation,^{43, 45} et la signalisation oxydative.⁴⁵ Son activité pathologique cardiaque se manifeste par une fibrose et hypertrophie myocardique,^{43, 45} ainsi qu'une fibrose et un remodelage vasculaire.⁴³

Une maladie sévère dont le SRAA est sur-stimulé est l'IC. L'aldostérone est impliquée dans l'initiation et la progression de cette maladie.⁴⁵ En effet, des concentrations élevées de cette hormone ont été observées chez les patients IC.^{13, 46, 47} La thérapie pharmacologique de l'IC se base beaucoup à cibler le SRAA, notamment, l'inhibition de l'aldostérone.^{22, 48} Malgré les connaissances acquises et le grand arsenal thérapeutique, l'IC reste une maladie avec un haut taux de prévalence, morbidité et mortalité.⁴⁹ Des recherches continues sont effectuées pour améliorer les issues cliniques des patients. Cette thèse fait partie de ces travaux.

2 Le syndrome de l'insuffisance cardiaque (IC)

2.1 Définition et épidémiologie de l'IC

L'IC est un syndrome clinique complexe, caractérisé par une atteinte de la structure et/ou de la fonction cardiaque qui mène à une détérioration dans l'éjection ou le remplissage du sang par le cœur à un taux qui serait suffisant pour répondre aux demandes métaboliques du corps. Les symptômes typiques incluent la dyspnée et l'œdème.²²

Selon les statistiques canadiennes, 600 000 canadiens sont atteints de cette maladie, avec 50 000 nouveaux cas par année.⁵⁰ Sa prévalence est estimée à 3.8% au Canada.⁵¹ Ceci représente un fardeau financier annuel de 2.8 milliards de dollars.⁵⁰ Au niveau mondial, la prévalence de l'IC est d'environ 37.7 millions de personnes, et son incidence varie selon les populations étudiées et les critères diagnostiques utilisés (souvent environ 100 à 900 cas/100 000 personnes-années, mais peut être encore plus élevée).^{49, 52} Elle représente un problème de santé de plus en plus croissant.^{12, 49} L'épidémie de l'IC peut être expliquée par plusieurs facteurs, dont le vieillissement de la population dans les pays industrialisés et même les pays en développement, ainsi que l'amélioration de la survie après un IM¹² (reperfusion via thrombolyse ou angioplastie)⁵³ et la prévention efficace de mort subite.¹² Cette tendance est aussi due à l'incidence élevée de facteurs de risque d'IC tels que l'obésité, le diabète, et l'hypertension, qui ont été souvent précipités par de mauvaises habitudes de vie (sédentarité et diète).¹²

En ce qui a trait au pronostic de l'IC, le taux de mortalité et morbidité est très élevé.⁴⁹ Le taux de survie à cinq ans est de 50%,^{22, 50, 52, 54} et la majorité des patients décèdent dans les 10 ans après leur diagnostic.⁵⁰ Une grande proportion des coûts associés avec l'IC (80%) est attribuée aux hospitalisations.^{49, 51} L'IC est la troisième cause la plus commune d'hospitalisation,⁵⁰ et la plus fréquente chez les patients âgés de plus de 65 ans dans les pays industrialisés.⁴⁹ Le nombre moyen de jours à l'hôpital est estimé à huit jours.⁵⁰ Le taux de réadmission à l'hôpital est élevé⁵⁵ : 20% des patients sont réadmis à l'hôpital, pour l'IC ou autres causes, dans les 30 jours suivant l'hospitalisation initiale.⁵⁰ De plus, le taux de mortalité après l'hospitalisation est élevé,^{56, 57} avec 20% à 40% de mortalité dans l'année suivant l'hospitalisation.⁵⁵ Les patients IC souffrent aussi de nombreuses comorbidités, telles que des complications pulmonaires et rénales.⁵⁰ Ils sont prescrits un grand nombre de médicaments, en polypharmacie, (six médicaments, en moyenne) qui requièrent des ajustements fréquents.^{50, 54}

2.2 Les facteurs de risque et l'étiologie de l'IC

Plusieurs facteurs de risque sont associés avec l'IC. L'hypertension constitue un facteur de risque majeur,²² et son traitement diminue le risque d'IC de 50%.²² Ensuite, non seulement le diabète augmente le risque d'IC, mais est aussi associé à un mauvais pronostic pour le patient

IC.²² Le syndrome métabolique est un autre facteur de risque. Il est défini par la présence de trois des cinq éléments suivants : l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, des niveaux d'HDL (*high-density lipoprotein*) diminués, l'adiposité abdominale, et l'hypertension.²² Finalement, l'athérosclérose fait aussi partie de cette liste de facteurs.²²

Les étiologies de l'IC sont multiples (Tableau II). Les causes communes incluent la maladie cardiaque ischémique (maladie coronarienne/IM⁴⁹), l'hypertension,^{49, 54} la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), la maladie valvulaire⁴⁹ et le diabète.⁵⁴ L'IC peut aussi être le résultat de diverses cardiomyopathies.²² Ces facteurs mènent au développement de l'IC.⁵⁸

Tableau II. Les différentes causes et étiologies de l'IC^{22, 49, 54, 58, 59}

Causes et étiologies de l'IC
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardiaque ischémique (maladie coronarienne/IM) • Cardiomyopathies non-ischémiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertensive ○ Valvulaire (maladie cardiaque rhumatismale ou valvulaire dégénérative) ○ Tachyarythmique ○ Toxique (alcool, cocaïne, amphétamines, stéroïdes, thérapies contre le cancer) ○ Inflammatoire/infectieuse/immune (myocardite, sarcoïdose, maladies autoimmunes, infections virales [VIH], maladie de Chagas) ○ Infiltrative (amyloïdose) ○ Métabolique (diabète, maladie thyroïdienne, insuffisance surrénalienne, phéochromocytome, maladie de Cushing) ○ Reliée à la grossesse (cardiomyopathie peripartum, pré-éclampsie, diabète gestationnel) ○ Génétique (héréditaire/familiale, cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique) ○ Nutritionnelle (déficiences nutritionnelles, obésité, anémie, surcharge de fer) ○ Maladie cardiaque congénitale ○ Maladie péricardique ○ Cardiomyopathie de stress (Takotsubo) ○ MPOC

IC : insuffisance cardiaque ; IM : infarctus du myocarde ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

2.3 Historique de la physiopathologie de l'IC et influence sur le traitement de l'IC

Les connaissances sur la physiopathologie de l'IC ont évolué selon différents « paradigmes ». Avec la compréhension que le cœur agissait en tant que pompe pour la circulation sanguine,⁶⁰ notion comprise au 17^{ème} siècle,⁶¹ le paradigme le plus ancien de l'IC, datant des années

1680,⁶² était le modèle cardio-rénal.^{60, 62} « L'IC congestive », était considéré comme une condition œdémateuse aigüe.⁶⁰ L'objectif du traitement consistait à éliminer l'excès de fluide pour traiter l'œdème⁶⁰ via des techniques mécaniques,⁶² puis, des diurétiques.^{53, 60, 62} La digitalis^{53, 62} était aussi suggérée pour améliorer l'inotropie et l'IC antérograde.⁶⁰

Les années 1960-70 ont introduit le modèle hémodynamique, ou cardiocirculatoire.^{58, 60, 62} L'IC était reconnue comme une maladie chronique où un stress ou une lésion initiale perturbait la force contractile du cœur.^{60, 62} Ceci causait un mécanisme de compensation périphérique caractérisé par une vasoconstriction des artères et des veines pour redistribuer le sang de la périphérie au cœur.^{60, 62} L'utilisation de vasodilatateurs interrompaient cette détérioration^{53, 60, 62} et les inotropes positifs semblaient augmenter la force contractile et la vasodilatation périphérique.^{53, 60, 62, 63} Ces thérapies traitaient plutôt les symptômes,⁶⁰ et les inotropes positifs étaient même associés à une augmentation de la mortalité.^{53, 60, 62, 63}

Une grande percée a suivi cette époque, dans les années 1980-90, avec l'élaboration d'un modèle neuroendocrinien,⁵³ ou neurohormonal.^{13, 58, 60, 62, 64} Ce dernier postulait que les perturbations hémodynamiques étaient causées par l'activation de neurohormones endogènes compensatrices, suite à une insulte initiale sur le myocarde.⁶⁰ Afin de conserver l'équilibre CV, des concentrations circulantes inappropriées de neurohormones généraient la vasoconstriction artérielle périphérique et l'augmentation en contractilité du myocarde,⁶² contribuant à la progression de l'IC et aux dommages tissulaires.⁶⁰ La thérapie a été réorientée vers l'inhibition de ces systèmes, via les inhibiteurs de l'ECA (IECA), les β -bloqueurs, les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM),^{60, 62} et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (ARA).^{53, 62} Finalement, ces médicaments ont démontré une réduction significative dans le risque de morbidité et mortalité.^{60, 62}

Par la suite, le modèle biomécanique⁶² expliquait que le remodelage ventriculaire était une autre composante de la détérioration du patient.⁶⁰ En IC avancée, le remodelage et la dilatation du ventricule gauche (VG) deviennent la perturbation prédominante.⁶² Les nouvelles thérapies incluaient la resynchronisation cardiaque⁶⁰ et plusieurs dispositifs.^{53, 62}

Toutefois, les traitements ne préviennent pas les causes sous-jacentes de l'IC. De nos jours, d'autres théories sont en phase de recherche. Le modèle génétique^{60, 63} explique que le phénotype de l'IC et la réponse au traitement sont influencés par des changements génétiques hérités et acquis.⁶⁰ L'épigénétique s'est aussi jointe à ce modèle.^{53, 63} Une nouvelle ère débute avec des études sur la thérapie cellulaire (cellules souches) et la thérapie génique.^{53, 60} Ensuite, le modèle métabolique considère que l'IC est due à des changements du métabolisme cellulaire, déséquilibrant les processus énergétiques du myocarde.⁶⁰ Les futures thérapies se baseront sur une combinaison de modèles, incluant la génomique, la pharmacogénomique, l'épigénétique, la protéomique, les biomarqueurs, l'imagerie, et les biosenseurs.⁶²

2.4 Perspective contemporaine du processus physiopathologique de l'IC

2.4.1 L'atteinte structurale et fonctionnelle au niveau du cœur

2.4.1. i. Un bref survol de la physiologie du cœur

Nous allons faire un bref survol sur les composantes essentielles de la physiologie du cœur, qui sont dérèglées en IC. La fonction de « pompe » du cœur est mesurée par le débit cardiaque, qui quantifie la proportion de sang éjectée par unité de temps. Il est calculé par la multiplication de la fréquence cardiaque (fréquence de contraction du cœur) et le volume systolique (quantité de sang éjecté à chaque battement). Le débit cardiaque physiologique est d'environ 4-8 L/min.⁵⁴ Le volume systolique est affecté par la précharge, la post-charge, et la contractilité (inotropie).^{54, 65} La précharge représente le niveau d'étirement du myocarde en fin de diastole (relaxation), alors que la post-charge indique la somme des forces de résistance que le cœur doit surmonter afin de pouvoir éjecter le sang du ventricule à la systole (contraction).^{54, 66} Le débit cardiaque dépend aussi de quelques autres éléments : la contraction ventriculaire synergique, l'intégrité de la paroi ventriculaire, et la compétence des valves.⁵⁴ Une autre mesure importante est la pression artérielle moyenne, qui est le produit du débit cardiaque et de la résistance périphérique.⁵⁴ Finalement, une mesure essentielle pour déterminer l'état du cœur est la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), qui est la fraction de sang éjecté du ventricule à chaque battement (lors de la systole), autrement décrit, le ratio volume systolique/volume télédiastolique (fin de diastole).^{54, 65, 66}

2.4.1. ii. La dysfonction ventriculaire

L'IC est définie comme un désordre progressif, caractérisé par un événement index,^{12, 14, 58} ou événement « déclencheur », menant à un déclin graduel de la capacité de « pompe » du cœur.^{12, 14} L'événement peut être aigu, comme l'IM, ou graduel, tel que des atteintes hémodynamiques menant à une surcharge de volume ou de pression.^{12, 14} Alternativement, il peut consister de cardiomyopathies.^{12, 14} Il cause des dommages au muscle cardiaque, ce qui peut mener à des pertes de cardiomyocytes fonctionnels ou perturber la force de contraction du cœur.¹²

La diminution en débit cardiaque peut être catégorisée en deux mécanismes distincts, représentant deux type d'IC différents. Dans les deux cas, il y a un remodelage des ventricules, de même que des changements significatifs aux autres structures cardiaques.^{54, 65} Ces deux dérèglement se différencient par la FEVG.⁵⁴ En IC avec FEVG réduite (ICFEr), où la FEVG est $\leq 40\%$,^{22, 54, 65} le cœur a de la difficulté à se contracter à la systole et éjecter le sang vers la périphérie.^{54, 66} Par conséquent, le volume télédiastolique devient élevé, et le volume d'éjection systolique est réduit.⁶⁵ Dans le deuxième cas, la FEVG est préservée, indiquant l'IC avec FEVG préservée (ICFEp).^{22, 54, 65} Le cœur est caractérisé par une incapacité de se relaxer adéquatement,^{54, 66, 67} ce qui empêche un remplissage suffisant du VG.^{66, 67} Le volume télédiastolique est diminuée,^{65, 67} et le retour veineux est réduit.⁶⁵ Le volume ventriculaire normal n'est pas atteint, et toute augmentation de volume ventriculaire nécessite des pressions plus élevées que celles présentes dans le cœur en santé.⁶⁶ Évidemment, étant donné la diminution de volume ventriculaire à la diastole, le volume éjecté à la systole est aussi réduit. Selon les lignes directrices de l'ACCF/AHA (*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*), l'ICFEp est définie comme la présence d'une FEVG $\geq 50\%$, alors qu'une FEVG entre 40% et 50% représente un groupe « intermédiaire ».²²

Il est important de comprendre que les deux types d'IC sont caractérisés par un volume absolu éjecté sous-optimal. Simplement, la proportion de volume de sang éjecté versus le volume dans le VG est différente. Les signes et symptômes sont similaires.⁵⁴ Les deux types d'IC étaient anciennement appelés IC systolique et diastolique, respectivement.⁶⁵ Par contre, une transition était effectuée à la terminologie présente,^{22, 65} car, avec la progression de la maladie,

une combinaison de dysfonction systolique et diastolique se présente, peu importe la dysfonction initiale.^{22, 68} Ainsi, l'élément clé de différenciation reste la FEVG.²²

2.4.1. iii. L'effet des atteintes hémodynamiques sur le cœur et les organes périphériques

La dysfonction cardiaque a des conséquences systémiques, sur les organes périphériques.⁶⁹ Premièrement, la diminution en débit cardiaque cause une réduction dans la pression artérielle moyenne, une hypotension, une hypoperfusion globale, et l'hypoxie.^{54, 69} Ensuite, une augmentation dans la pression télédiastolique du VG^{54, 70} (pression de remplissage⁶⁹) cause une élévation de la pression de l'oreillette gauche,^{54, 69} et une proportion de sang en excès demeure en amont du VG.⁶⁹ Ceci augmente la pression des capillaires pulmonaires et pousse les liquides des poumons vers l'extérieur des capillaires,^{54, 70} induisant l'œdème, la congestion pulmonaire et la dyspnée.^{54, 69, 70} Il y a un risque d'hypertension pulmonaire.⁶⁹ Au niveau du cœur, les conséquences de la congestion incluent l'augmentation en précharge et du stress à la paroi, ainsi que la régurgitation valvulaire.⁶⁹

La dysfonction VG cause un stress sur le ventricule droit et, ainsi, peut être suivie par une dysfonction du ventricule droit.⁵⁴ L'élévation dans la pression du ventricule droit cause une augmentation dans la pression de l'oreillette droite,⁵⁴ et du sang en excès subsiste en amont du ventricule droit.⁶⁹ La pression dans le système de la veine cave augmente et empêche un drainage veineux adéquat,⁵⁴ causant une congestion⁶⁹ dans le foie, la voie gastro-intestinale et les extrémités inférieures.⁵⁴ Les symptômes associés incluent l'hépatomégalie, la douleur abdominale, et l'œdème périphérique.⁵⁴

La présence de la dysfonction rénale en IC donne le nom de « syndrome cardio-rénal ». Ce syndrome, catégorisé en cinq types, caractérise l'interaction entre le cœur et les reins, où une atteinte d'un des deux organes peut mener à la détérioration de la fonction de l'autre organe.^{69, 71} Un débit cardiaque inadéquat diminue le flot sanguin vers le rein, menant à l'hypoperfusion et la vasoconstriction rénale.^{69, 71, 72} Ceci engendre l'hypoxie, et la nécrose tubulaire.^{69, 71} D'autre part, l'augmentation de la pression veineuse centrale, résultante de la congestion cardiaque droite, induit l'hypertension veineuse et congestion rénale.⁷¹ L'artériole glomérulaire efférente subit une élévation de pression,^{71, 72} ce qui réduit le gradient de pression

de filtration glomérulaire, et, par conséquent, le taux de filtration glomérulaire (GFR).^{71, 72} Ces changements favorisent l'hypertrophie tubulaire,⁷¹ la fibrose interstitielle,^{69, 71} et la sclérose intraglomérulaire.⁷¹

2.4.1. iv. La progression de l'IC

En IC, maladie chronique,²² le patient reste asymptomatique au début du déclin de la fonction cardiaque.^{12, 58} Lors des dommages initiaux, les mécanismes compensatoires restaurent l'équilibre physiologique et préservent la fonction cardiaque.¹² Or, avec la progression de la maladie, ces mécanismes deviennent néfastes et mènent à des changements dans la structure du myocarde : remodelage du VG.^{12, 58} À ce stade, le patient devient symptomatique.¹² En état de décompensation (IC aigüe), le patient est hospitalisé⁶⁹ pour traiter la détérioration marquée.

2.4.2 Les mécanismes de compensation : modèle Frank-Starling

Un mécanisme physiologique impliqué dans les tentatives de compensation suit la loi de Frank-Starling,^{54, 66} qui doit son nom à Otto Frank (1895) et Ernest Starling (1918).^{12, 73} Elle stipule que l'augmentation de la précharge, représentée par le volume ou pression VG télédiastolique, cause une augmentation du volume systolique, et, ainsi, du débit cardiaque et de la force de contraction (Figure 4).^{54, 66, 74} Un volume élevé du VG en fin diastole, relié à une augmentation dans le remplissage,¹² mène à un étirement plus marqué du myocarde.⁵⁴ Au niveau du cardiomyocyte, la longueur du sarcomère augmente, ce qui accentue la sensibilité du myofilament aux ions de calcium.^{12, 73} Il y a plus d'interactions entre les myofilaments épais et minces⁶⁶ et la force de contraction et l'éjection du sang augmentent.^{12, 73}

Par contre, cette courbe atteint un plateau à des pressions télédiastoliques élevés,⁵⁴ et, en IC, elle est diminuée.⁵⁴ Autrement dit, pour une même pression télédiastolique, le volume d'éjection systolique généré est diminué.⁵⁴ Initialement, une augmentation en précharge réussit à augmenter le volume d'éjection systolique et compenser légèrement l'insuffisance en débit cardiaque, même si le débit cardiaque désiré n'est jamais atteint. Or, l'augmentation subséquente en précharge réussit de moins en moins d'augmenter ce paramètre. Avec la progression de l'IC, l'augmentation en précharge atteint un plateau, où elle ne réussit plus à

compenser cette variable. Ce stade se traduit par une congestion pulmonaire. Un débit cardiaque trop diminué cause une hypotension et hypoperfusion.⁵⁴

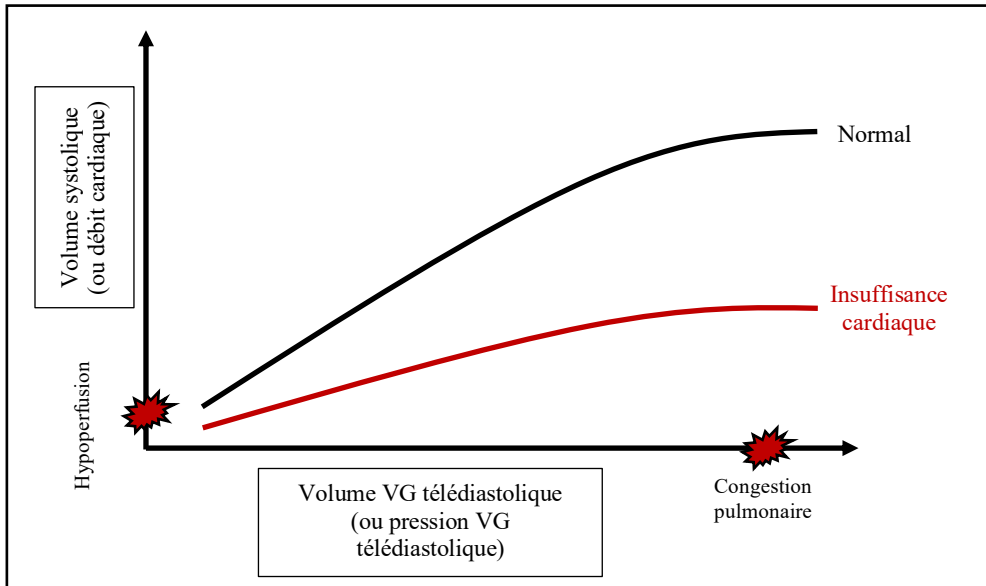


Figure 4. La loi de Frank-Starling^{54, 66}

2.4.3 Les mécanismes de compensation : modèle neurohormonal

Dans la compensation neurohormonale,⁶⁵ la réduction de la capacité du cœur, du volume artériel,^{12, 14} de la pression de perfusion et livraison d'oxygène¹³ est détectée par des barorécepteurs artériels (dans l'aorte et le sinus carotidien)^{12, 14} et veineux,¹³ des mécanorécepteurs cardiopulmonaires,^{12, 14} et des chémorécepteurs artériels.¹³ Dans l'homéostasie CV,¹²⁻¹⁴ la diminution de leur activité déclenche la relâche de substances dans la circulation, synthétisées dans le cœur, les reins, la glande surrénale, et l'hypophyse.¹³ Les deux systèmes les plus importants incluent le SNS et le SRAA.^{13, 14, 64} La diminution des signaux inhibiteurs au système nerveux central cause une augmentation du tonus sympathique et une réduction du tonus parasympathique.^{12, 14, 75} Les neurohormones compensent la diminution de la pression artérielle moyenne en augmentant la résistance périphérique.⁵⁴ Elles augmentent la rétention de sodium et d'eau, ce qui augmente le volume systolique, et, via la loi de Frank-Starling, le débit cardiaque.⁵⁴ Le terme « neurohormonal » est utilisé car, classiquement, les acteurs de ces systèmes exerçaient leurs rôles de manière endocrine. Or, plus récemment, leur

synthèse et présence a aussi été observée dans le myocarde, indiquant des effets autocrines et paracrines.¹⁴

2.4.3. i. Le système sympathique

Le SNS relâche les neurotransmetteurs « catécholamines », norépinéphrine et épinéphrine,^{12-14, 54} dérivés de l'acide aminé L-tyrosine,^{11, 12} à partir de varicosités synaptiques des nerfs adrénergiques dans les fibres efférentes vers le myocarde et les vaisseaux sanguins,^{13, 14} ainsi que de la médulla de la glande surrénale.¹³ Leurs récepteurs post-synaptiques α et β -adrénergiques^{12, 54} font partie de la famille de récepteurs couplés aux protéines G.^{13, 14} La signalisation du récepteur β_1 augmente les concentrations en calcium intracellulaire, la contractilité, et la fréquence cardiaque via les canaux calciques de type L, le récepteur à la ryanodine au réticulum sarcoplasmique,¹³ et le canal HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channel*).¹³ La stimulation indirecte des pompes SERCA2A (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*) et Na⁺/K⁺-ATPase diminue les concentrations intracellulaires de calcium et augmente le taux de relaxation.¹³ Le récepteur β_2 induit la vasorelaxation,¹³ alors que le récepteur β_3 active le NO et a un effet inotrope négatif.¹³ Le récepteur α_1 favorise la vasoconstriction du muscle vasculaire lisse.¹³ Le récepteur α_2 , des terminaisons présynaptiques des neurones adrénergiques et cellules chromaffines de la médulla surrénale, participe à la régulation négative de la sécrétion de catécholamines.¹³ Ces récepteurs sont découplés et internalisés grâce à la β -arrestine, après quoi ils sont recyclés ou dégradés.^{13, 14}

En IC, les concentrations circulantes en norépinéphrine sont élevées, car sa relâche est plus marquée, et sa recapture est moindre.¹²⁻¹⁴ Dans le cœur, l'élévation de la fréquence cardiaque et force de contraction augmente le volume systolique, et, ainsi, le débit cardiaque.^{12, 14, 54} Par contre, la demande en énergie augmente, alors que les stocks en énergie sont réduits.¹² Dans le cas où l'approvisionnement en oxygène est réduit, le risque d'ischémie augmente.¹² La surstimulation mène à des arythmies, la tachycardie, une réduction en FEVG^{12-14, 54} et un risque de mort subite.¹² De plus, il y a une désensibilisation aux récepteurs β -adrénergiques, ainsi qu'une diminution de l'innervation sympathique et du stockage en norépinéphrine.¹²⁻¹⁴ La

stimulation β_2 favorise la prolifération des fibroblastes, et la relâche d'Ang II et de cytokines.¹³ Le découplage dans l'activité de la protéine G augmente.¹⁴ L'expression du récepteur β_1 est diminué et le ratio β_1/β_2 approche une valeur 1 : 1.¹⁴ Le récepteur β_1 stimule l'apoptose, alors que le récepteur β_2 est antiapoptotique.¹⁴ Dans les vaisseaux périphériques, la signalisation α_1 -adrénergique^{12, 13} cause la vasoconstriction^{12, 14, 54} La résistance périphérique⁵⁴ augmente la pression artérielle mais cause l'hypertrophie vasculaire.¹² Aussi, le SNS active le SRAA via les récepteurs β_1 et α_1 .⁵⁴ Dans le rein, il y a une élévation dans la réabsorption de sodium¹² et la résistance vasculaire rénale.^{12, 14} La vasoconstriction induite par le SNS se présente au niveau de l'artère rénale afférente, réduisant le débit dans l'appareil juxtaglomérulaire. Pour remédier à cette baisse, la relâche de la rénine augmente.¹⁴ La sécrétion de la rénine est aussi stimulé par l'activation directe des récepteurs β_1 -adrénergiques dans l'appareil juxtaglomérulaire.¹⁴

2.4.3. ii. Le SRAA

Le SRAA a été décrit en détail précédemment. En IC, il est activé par le SNS, ainsi que par la diminution en perfusion rénale due à une pression artérielle moyenne réduite.⁵⁴ Le SRAA généré localement dans le tissu cardiaque joue un rôle clé dans la progression de l'IC.¹³ En effet, dans le cœur, l'étirement, le stress local, et des dommages cellulaires peuvent augmenter la production locale des composantes du SRAA.¹³ Ainsi, le SRAA est compensatoire via des mécanismes cardiaques et endocriniens.¹³ Sa stimulation marquée mène à une augmentation de la réabsorption de sodium et d'eau dans le rein,^{13, 54} et la vasoconstriction (ce qui augmente la post-charge⁷⁰), l'augmentation en pression artérielle moyenne,⁵⁴ le remodelage, et la dysfonction endothéliale vasculaire.¹³ Il y a aussi une élévation en contractilité, une facilitation de la relâche de norépinéphrine,^{13, 54} et la stimulation de la soif et de la relâche de l'AVP.⁵⁴ Au niveau du cardiomyocyte, l'Ang II favorise la prolifération de fibroblastes et l'hypertrophie via le récepteur AT_1 , de manière indépendante de la pression artérielle.¹³

Évidemment, l'expression soutenue de l'aldostérone résulte aussi en de nombreux effets défavorables.¹² L'augmentation excessive dans la réabsorption de sodium et la pression artérielle mène à l'hypertension.⁷⁵ Au niveau du cardiomyocyte, l'aldostérone peut causer la

fibrose.^{13, 75} Son effet pro-hypertrophique^{12, 75} induit une rigidité myocardique dans le ventricule et une détérioration dans la compliance vasculaire.¹² D'autres effets néfastes incluent des dérèglements au niveau des barorécepteurs, l'inhibition de la recapture de la norépinéphrine,¹² le stress oxydatif, l'inflammation^{12, 75} et la dysfonction endothéliale.^{12, 75}

En ce qui concerne les composantes non classiques du SRAA, l'Ang III semble être impliqué dans la relâche de l'AVP et la stimulation du SNS, alors que l'Ang IV semble moduler la croissance des cellules musculaires lisses et les gènes d'athérogenèse et de thrombose.¹⁴

2.4.3. iii. *L'arginine-vasopressine (AVP)*

L'AVP, hormone antidiurétique (aussi appelée ADH),⁷⁶ est synthétisée dans l'hypothalamus et sécrétée par l'hypophyse postérieure^{13, 54} en conditions d'osmolalité élevée¹⁴ détectée par des osmorécepteurs de l'hypothalamus,⁷⁶ ou lors de diminution de volume ou pression artérielle perçue par des barorécepteurs artériels.⁷⁶ Elle est aussi stimulée par l'Ang II^{13, 14, 54, 76} et l'activation sympathique.^{13, 76} Sa liaison au récepteur V_{1a} augmente les concentrations intracellulaires de calcium dans le myocarde et le muscle vasculaire lisse, ce qui induit l'inotropie positive,¹³ la vasoconstriction, et l'hypertrophie.^{13, 76} Le récepteur V_{1b}, dans l'hypophyse antérieure, stimule la relâche de l'ACTH.⁷⁶ Le récepteur V₂, situé à la membrane basolatérale des cellules principales des canaux collecteurs du rein, augmente la synthèse *de novo* et l'insertion des canaux d'eau « aquaporine 2 » (AQP2) à la membrane luminale.⁷⁶ Ceci augmente la perméabilité¹² et la réabsorption libre d'eau.^{13, 76}

En IC, les barorécepteurs centraux diminuent les pulsations inhibitrices de l'hypothalamus.⁵⁴ Ceci met un frein sur la régulation négative de l'AVP, et sa relâche augmente.^{13, 14, 54, 76} Ceci cause une augmentation dans la rétention d'eau,⁵⁴ la vasoconstriction,^{14, 54} l'élévation de la pression artérielle,⁵⁴ et le risque d'hyponatrémie^{14, 54} hypervolémique.¹³

2.4.3. iv. *Les peptides natriurétiques*

Il existe aussi des mécanismes de contre-régulation des neurohormones vasoconstrictrices. Ils incluent les peptides natriurétiques,^{14, 54} consistant de l'ANP (*atrial natriuretic peptide*), BNP (*B-type natriuretic peptide*, ou *brain natriuretic peptide*), et CNP (*C-type natriuretic*

peptide).^{13, 54, 77} Ils sont synthétisés sous forme de préprohormone, et sont ensuite clivés en prohormone, puis, en hormone biologiquement active.⁷⁷ L'ANP provient de granules localisées dans les oreillettes.^{54, 77} Le BNP provient essentiellement des ventricules,^{54, 77} et sa production est régulée de manière transcriptionnelle.⁷⁷ La préproBNP est transformée en proBNP, qui est ensuite clivée en deux fragments : le composé biologiquement actif BNP, ainsi que le NTproBNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*).^{77, 78} L'ANP et BNP sont relâchés suite à un étirement de la paroi du myocarde.^{14, 77} La sécrétion d'ANP peut être aussi stimulée par l'Ang II, l'endothéline I (ET-1), et l'AVP.^{13, 77} Le CNP est exprimé dans le cerveau^{54, 77} et le tissu endothélial exposé à des cytokines^{13, 77} et autres hormones comme l'acétylcholine.¹³

Les peptides natriurétiques stimulent la production de GMP (guanosine monophosphate) cyclique.^{13, 14} En circulation, ils causent la natriurèse et la diurèse, la vasodilatation,^{13, 14, 54, 78} et l'inhibition de l'activité sympathique¹³ ainsi que de la relâche de la rénine, l'aldostérone, et l'AVP.⁵⁴ Ils opposent aussi la fibrose et l'hypertrophie cardiaque.¹³ Leur dégradation est catalysée par l'enzyme peptidase néprilysine,^{14, 77} qui participe aussi à la dégradation de la bradykinine, la substance P, l'Ang II, l'adrénomédulline, et le peptide amyloïde.^{14, 19}

En IC, les concentrations de BNP et NTproBNP peuvent augmenter jusqu'à 100 fois.⁷⁷ Malgré cette augmentation, il y a une résistance périphérique à ces peptides, et le SRAA n'est pas suffisamment contrebalancé.¹⁴ Étant donné sa stabilité plus élevée que celle de l'ANP, le niveau de BNP est utilisé comme marqueur diagnostique et pronostique de l'IC.⁷⁷

2.4.3. v. *Autres substances physiopathologiques*

De nombreuses hormones jouent des rôles importants dans l'endothélium vasculaire.⁵⁴ Ce dernier relâche des substances vasoactives qui peuvent stimuler la vasodilatation, telles que le NO, la prostacycline,^{14, 54, 79, 80} la bradykinine^{12, 14, 54} et l'adrénomédulline.¹² À l'opposé, l'endothélium peut sécréter le vasoconstricteur ET-1,^{14, 54, 80} dont la relâche paracrine peut être stimulée par la signalisation β_1 -adrénergique.¹³ En IC, une dysfonction endothéliale se présente et corrèle avec un pronostic négatif.^{79, 81} La diminution du flot sanguin réduit le stimulus principal de la production de eNOS (NO synthase endothéliale) : la contrainte de

cisaillement à la surface luminale de l'endothélium.^{79, 81} La production et la biodisponibilité du NO diminuent. Les conséquences néfastes incluent des atteintes de la fonction vasomotrice,^{81, 82} avec une réduction de la réponse vasodilatatrice à l'exercice,⁸² et l'inhibition de l'activation, adhésion, et agrégation plaquettaire.^{79, 81} La contractilité, la relaxation, l'angiogenèse, et la reprise de glucose dans le myocarde sont diminuées.⁸¹ Dans le muscle vasculaire lisse, la liaison d'ET-1 au récepteur ET(A) cause la vasoconstriction.^{80, 82} Dans l'endothélium, le récepteur ET(B) oppose l'effet vasoconstricteur en augmentant la clairance d'ET-1¹² et la relâche de NO^{12, 82} et prostacycline.¹²

Ensuite, l'inflammation se présente aussi en IC, avec l'élévation des cytokines pro-inflammatoires,^{82, 83} telles que le TNF α ,^{12, 54, 58, 82} l'interleukine 1 α (IL-1 α),^{12, 54, 82} IL-6, et l'interféron α .^{54, 83} Contrairement à l'inflammation physiologique impliquée dans la réparation à court terme, l'inflammation chronique et pathologique^{12, 82, 83} joue un rôle d'inotrope négatif et diminue la contractilité.⁵⁴ Des niveaux augmentés de ces molécules indiquent aussi un mauvais pronostic.^{54, 82} À l'opposé, les niveaux de cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10 (IL-10) sont diminués.¹² Il semble que le traitement avec un antagoniste du récepteur IL-1 (IL1-Ra) pourrait apporter des bénéfices cardiaques, étant donné l'effet anti-inflammatoire.⁸⁴

Finalement, le stress oxydatif systémique et myocardique augmente en IC.^{12, 81} Un excès en oxydation ou une déficience en processus antioxydants résulte en des niveaux élevés de produits de métabolisme aérobie : les ROS (*reactive oxygen species*).¹² L'augmentation en radicaux libres d'oxygène⁸² est due aux atteintes mécaniques, neurohormonales, et inflammatoires.^{12, 79} Les ROS contribuent à la diminution de la biodisponibilité du NO, car les anions superoxydes (O₂⁻) interagissent avec le NO pour former l'agent fortement oxydant, le peroxy-nitrite.⁷⁹ Aussi, les ROS eux-mêmes favorisent l'inflammation, la fibrose, et l'hypertrophie.⁷⁹

2.4.4. Les mécanismes de compensation : le remodelage cardiaque

2.4.4. i. Les altérations dans le myocarde et les cardiomyocytes

La stimulation neurohormonale mène au remodelage cardiaque, où la masse, la composition, le volume, et la géométrie du cœur subissent des modifications.^{14, 54, 58, 85} La forme du cœur change d'un état elliptique à une forme plus sphérique.^{14, 54, 86} Afin de contrebalancer la surcharge du cœur et diminuer le stress à la paroi, le cœur subit une hypertrophie, via un élargissement des cardiomyocytes et une addition de nouveaux sarcomères.⁸⁷ L'augmentation dans le volume VG augmente le volume systolique, et, par conséquent, le débit cardiaque.⁵⁴ L'augmentation dans la masse du ventricule et l'épaisseur de la paroi favorise une meilleure contractilité.⁵⁴ Or, avec la progression de l'IC, le remodelage devient néfaste.^{14, 54}

L'hypertrophie du cœur cause une augmentation dans la tension de la paroi, la fibrose, l'apoptose, l'autophagie, la nécrose, une diminution en contractilité, une incompetence de la valve mitrale résultant en une régurgitation mitrale, et une désynchronisation contractile.^{14, 54, 58, 86} Les perturbations électriques peuvent causer des arythmies, comme la fibrillation auriculaire, et sont associées à un risque de mort subite.⁸⁶ En IC avancée et terminale, les cardiomyocytes subissent la myocytolyse, où il y a des pertes de protéines contractiles et de sarcomères.¹⁴ La diminution de la contractilité cardiaque est donc associée au remodelage.⁵⁴

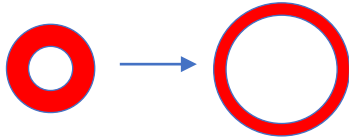
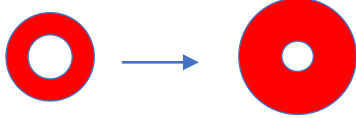
Notons que le remodelage cardiaque est non seulement la conséquence de la stimulation neurohormonale, mais peut aussi causer l'augmentation de certains des biomarqueurs discutés précédemment. Par exemple, l'hypertrophie des cardiomyocytes peut stimuler l'expression des gènes des peptides natriurétiques (ANP et BNP) et de l'endothéline.⁸⁸ Ainsi, la relation entre les différents mécanismes de compensation peut être bidirectionnelle.⁸⁹



2.4.4. ii. Les différents types d'hypertrophie

L'hypertrophie pathologique diffère de l'hypertrophie physiologique,^{14, 87} qui est observée lors d'activité physique continue ou un entraînement d'exercice chronique, nommé « le cœur d'athlète ». Dans ce cas, l'élargissement des cardiomyocytes et la formation de nouveaux sarcomères supportent la surcharge induite par l'exercice. La structure et la capacité

fonctionnelle du cœur restent normales ou même améliorées.⁸⁷ La transformation peut être cardioprotectrice, car elle augmente le réseau de capillaires, l'efficacité énergétique,⁹⁰ et la tolérance à des lésions d'ischémie-reperfusion.⁹¹ À l'inverse, ce réseau est déficitaire en hypertrophie pathologique pour apporter des nutriments et l'oxygénation.⁹⁰ Deuxièmement, contrairement à l'hypertrophie physiologique, l'hypertrophie pathologique a une augmentation dans l'expression de gènes embryonnaires.^{14, 85, 87, 90} Troisièmement, la réversibilité de l'hypertrophie physiologique est clairement établie, alors que celle de l'hypertrophie pathologique reste une cible potentielle de traitement pour l'IC.⁹⁰ Enfin, en hypertrophie physiologique, le volume ventriculaire augmente modérément (10 à 20%), et est accompagné d'un épaissement coordonné de l'épaisseur de la paroi. Le cardiomyocyte accroît en longueur et en épaisseur.⁹⁰ Au contraire, en hypertrophie pathologique, la croissance se présente surtout au niveau de la longueur ou de l'épaisseur, sans conservation des proportions normales.⁹⁰ L'hypertrophie pathologique diffère selon le type d'IC (Tableau III).

Tableau III. Les hypertrophies en IC^{14, 22, 65, 66, 68, 87}

	ICFEr	ICFEp
Type d'hypertrophie	Hypertrophie excentrique	Hypertrophie concentrique
Population typique	Hommes, plus jeunes	Femmes, plus âgées
Événement index	Maladie coronarienne, événement ischémique (IM)	Hypertension, sténose aortique Rigidité artérielle due au vieillissement
Surcharge	Surcharge de volume Précharge augmentée	Surcharge de pression Post-charge augmentée
FEVG	FEVG ≤ 40%	FEVG ≥ 50%
Tension sur la paroi	Augmentation de stress diastolique, lors de la distension et la relaxation	Augmentation de stress systolique
Effets sur la paroi	Amincissement de la paroi	Épaississement de la paroi
Taille du ventricule	Dilatation et augmentation de la cavité du ventricule 	Diminution du volume de la cavité ventriculaire 
Dysfonction principale	Dysfonction systolique	Dysfonction diastolique

Atteinte hémodynamique	Atteinte de l'éjection de sang du ventricule	Atteinte de remplissage de sang dans le ventricule Nécessite une pression plus élevée pour le remplissage
Addition de sarcomères	Addition de sarcomères en série	Addition de sarcomères en parallèle
Caractéristiques du cardiomyocyte	Augmentation de la longueur du cardiomyocyte 	Augmentation de l'épaisseur du cardiomyocyte 

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; ICFEp : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ; ICFEr : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ; IM : infarctus du myocarde

Les changements peuvent être expliqués par la loi de Laplace : tension de la paroi = (pression intraventriculaire \times rayon VG) / (2 \times épaisseur de la paroi).^{12, 74} Une dilatation et augmentation du rayon du VG augmente la pression diastolique de la paroi, incitant l'addition de sarcomères en série, l'élongation des cardiomyocytes, une dilatation VG subséquente, et une pression diastolique plus marquée. Un cycle de détérioration progressive de la fonction systolique en suit.^{65, 74} À l'opposé, une augmentation dans la pression systolique, menant à l'addition de sarcomères en parallèle et l'épaississement de la paroi, diminue la pression à la paroi.^{65, 90} Toutefois, à long terme, cette hypertrophie cause la dégénérescence des cardiomyocytes, la fibrose, des arythmies, et des atteintes au niveau de la matrice extracellulaire.⁶⁵

2.4.4. iii. Des changements dans le cytosquelette et la matrice extracellulaire

Des structures autres que les cardiomyocytes sont atteintes en IC, incluant les protéines du cytosquelette^{14, 58} et la matrice extracellulaire.^{14, 92} Son rôle physiologique consiste d'un échafaud pour les myocytes.¹⁴ Sa structure n'est pas statique, mais subit un renouvellement constant.^{14, 93} En conditions physiologiques, ce cycle homéostatique est assuré par un équilibre entre la synthèse et la dégradation. Cependant, en IC, cette balance est perturbée, et la matrice devient un élément important de remodelage.^{14, 92} La fibrose résultante confère une rigidité au ventricule, alors que la dégradation excessive est associée à une dilatation ventriculaire.¹⁴

Plus spécifiquement, il y a une augmentation excessive dans la synthèse du collagène,^{14, 92} élément clé de cette structure, menant à la fibrose,⁹² particulièrement, la fibrose interstitielle.⁵⁸ La matrice extracellulaire cardiaque contient surtout du collagène de type I (85%) et de type III (11%), qui est synthétisé par les fibroblastes cardiaques sous forme de procollagène.⁹⁴ Le procollagène est ensuite clivé par des protéinases en propeptides carboxyl (C) et amino (N) terminaux.⁹⁴ Parmi ces derniers, le PIIINP (*procollagen type III N-terminal propeptide*) constitue un marqueur de synthèse et de dépôt de collagène de type III, et un marqueur de remodelage.⁹⁴ En IC, ses niveaux augmentent et corrélient avec une mauvaise issue clinique.⁹²⁻⁹⁴ Deuxièmement, la dégradation de la matrice extracellulaire devient aussi exagérée.⁹² Cet effet est causé par l'augmentation de métalloprotéinases (*matrix metalloproteinases* MMP), enzymes protéolytiques responsables de la dégradation du collagène fibrillaire, et de la diminution dans l'expression des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases* TIMPs).^{14, 92} Par exemple, l'augmentation dans l'expression de MMP9, et la diminution de l'expression de TIMP1 et TIMP3, est associée à une dilatation du VG et un amincissement de sa paroi.¹⁴ Ultiment, l'activité augmentée des MMP cause une perte dans la structure interstitielle de support.⁵⁸

2.4.4. iv. Dérèglement du couplage excitation-contraction

Des anomalies sont aussi observées dans le couplage excitation-contraction,^{14, 86} constituant des sources importantes d'arythmies.⁹⁵ Dans le cardiomyocyte, l'entrée d'ions de calcium dans le cytosol, via les canaux calciques de type L, cause une dépolarisation et l'ouverture des récepteurs à la ryanodine. Ces derniers relâchent le calcium à partir du réticulum sarcoplasmique dans la « libération de calcium induite par le calcium », induisant la contraction.⁹⁵ Par la suite, la pompe SERCA2A est responsable de la recapture du calcium cytosolique vers le réticulum sarcoplasmique, menant à la relaxation.⁹⁵ Or, en IC, une désynchronisation se produit dans le couplage entre les canaux calciques de type L et les récepteurs à la ryanodine.⁹⁵ La fermeture du canal récepteur à la ryanodine est déstabilisée, causant des fuites d'ions calciques.^{14, 95} Aussi, la recapture de calcium vers le réticulum sarcoplasmique par la pompe SERCA2 est déséquilibrée.^{14, 95}

2.4.4. v. Le débalancement métabolique

Enfin, l'utilisation de substrats énergétiques est modifiée.⁹⁶ Dans le cœur en santé, 60% à 90% de l'ATP est générée à partir de la β -oxydation des acides gras.^{85,97} Or, en IC, la source d'énergie de préférence du cœur devient le glucose.^{14,85} Étant donné que l'approvisionnement en oxygène est diminué, la réorientation vers un métabolisme fœtal, la glycolyse, devient avantageuse,⁹⁸ car elle génère plus d'ATP par molécule d'oxygène.⁸⁵ L'oxydation d'acides gras requière 10 à 12% plus d'oxygène pour générer la même quantité d'ATP.⁸⁵ Cependant, la quantité d'ATP disponible à la contraction est réduite,⁹⁸ car la glycolyse produit moins d'ATP au total. Parallèlement, les acides gras non utilisés s'accumulent en triglycérides dans le cœur et causent la lipotoxicité.^{85,97} De plus, les mitochondries subissent des altérations fonctionnelles, ainsi que l'atrophie.⁸⁵ La production de l'énergie de la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie, et le transfert et la consommation subséquente de l'énergie, deviennent inefficaces.⁹⁶

2.4.5 Résumé des mécanismes de compensation

La Figure 5 résume les effets des mécanismes de compensation dans le contexte de l'IC.

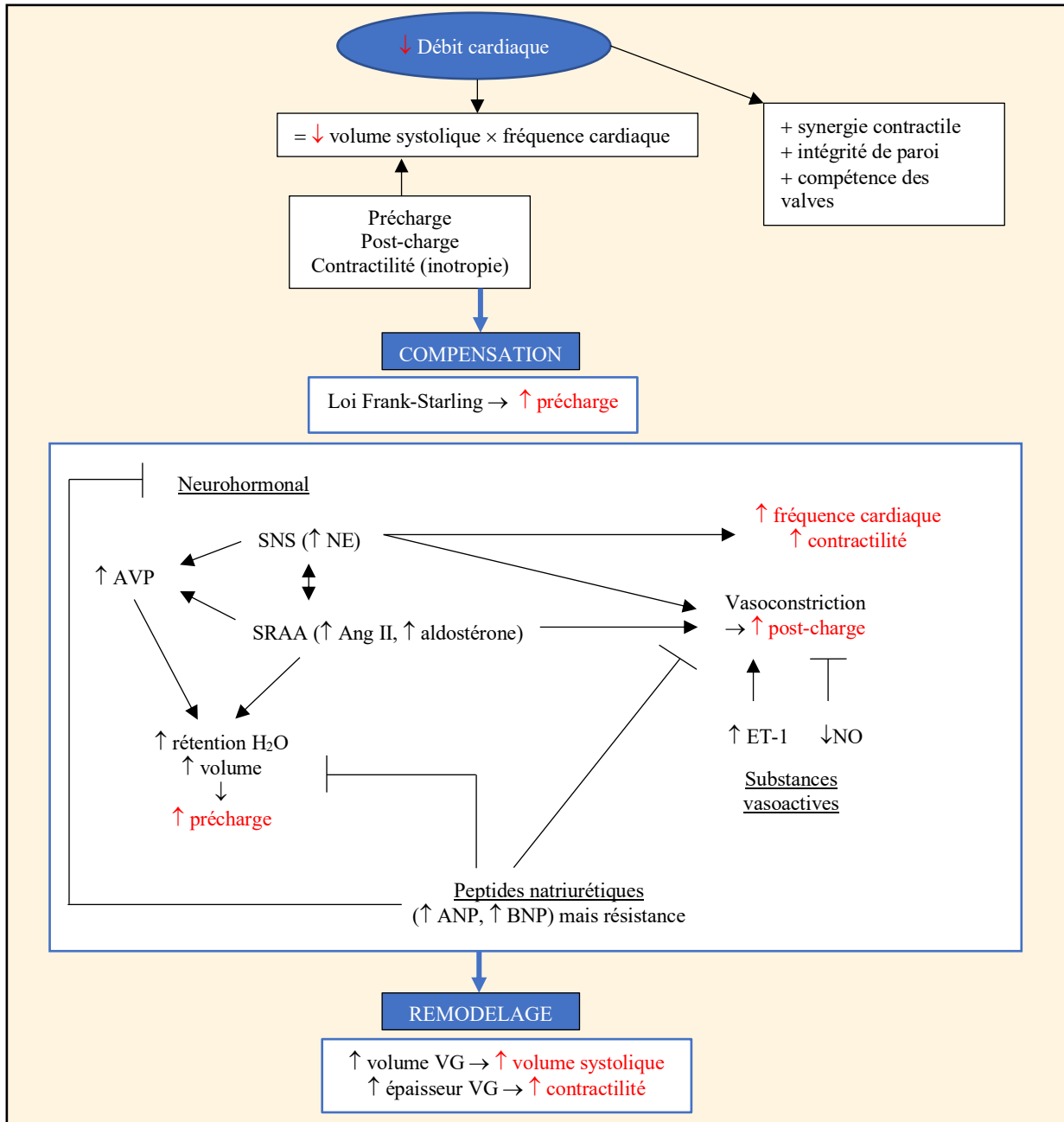


Figure 5. Adaptations homéostatiques pour le débit cardiaque en IC^{12, 14, 54, 64, 65, 76, 79, 81, 85, 97}

Ang II: angiotensine II; ANP: atrial natriuretic peptide; AVP: arginine-vasopressine; BNP: B-type natriuretic peptide; ET-1: endothéline 1; H₂O: eau; IC: insuffisance cardiaque; NE: norépinéphrine; NO: oxyde nitrique; SNS: système nerveux sympathique; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; VG: ventricule gauche

2.4.6 Le cercle vicieux de l'IC

Les mécanismes compensatoires déclenchent le cercle vicieux de l'IC (Figure 6).

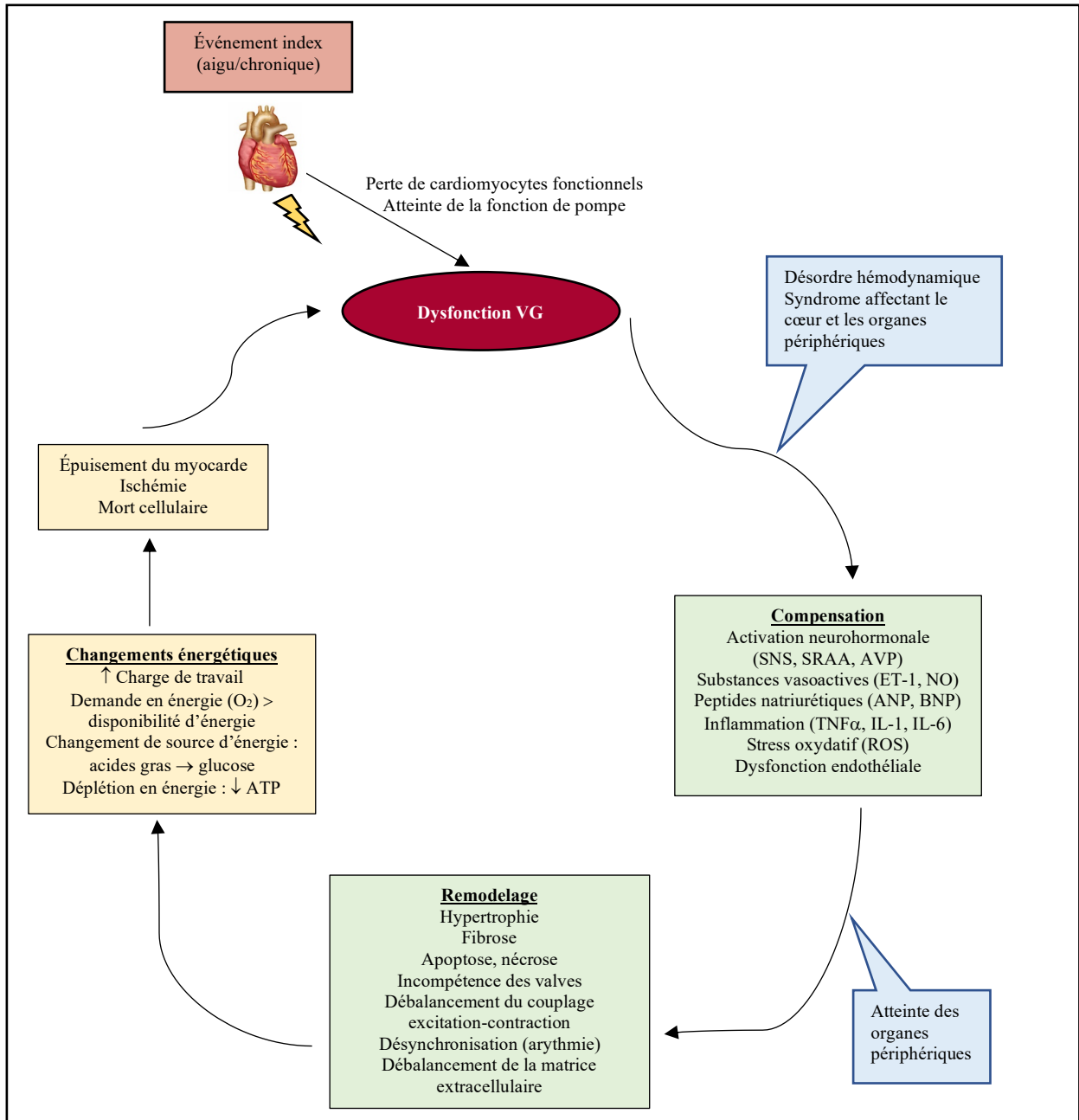


Figure 6. Le cercle vicieux de l'IC^{14, 54, 65, 69, 71}

ANP: atrial natriuretic peptide; ATP: adénosine triphosphate; AVP: arginine-vasopressine; BNP: B-type natriuretic peptide; ET-1: endothéline 1; IL-1: interleukine 1; IL-6: interleukine 6; NO: oxyde nitrique; O₂: oxygène; SNS: système nerveux sympathique; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; TNFα: tumor necrosis factor α; ROS: reactive oxygen species; VG: ventricule gauche

Le degré d'activation des mécanismes compensatoires corrèle avec la sévérité et le pronostic défavorable de l'IC.¹⁴ Ces tentatives imposent un fardeau de plus en plus lourd et aggravent davantage la dysfonction VG, car les coûts de maintien augmentent la charge de travail, alors que le cœur est en carence énergétique.^{14, 54, 65} L'organisme tente de rediriger le flot sanguin

vers les organes vitaux (le cerveau et le cœur).^{14, 54} En revanche, d'autres tissus deviennent moins perfusés, incluant les reins, les muscles squelettiques, la peau, et les organes splanchniques.¹⁴ Éventuellement, le débit cardiaque est fortement diminué et les organes vitaux ne reçoivent plus la perfusion essentielle à la survie. En IC terminale,⁹⁹ la conséquence finale est le décès.⁵⁴

3 Approche clinique de l'IC

3.1 Le diagnostic de l'IC

3.1.1 Les signes et symptômes, l'histoire médicale, et l'examen physique

Le diagnostic de l'IC inclut l'évaluation des symptômes, l'histoire médicale,¹² l'histoire familiale²² et l'examen physique (signes)^{22, 100} (Tableau IV). La capacité à l'exercice peut être évaluée par un test de marche de six minutes, ou un test d'exercice cardiopulmonaire.¹²

Tableau IV. Symptômes d'IC et résultats de l'examen physique^{12, 22, 54, 101}

Symptômes d'IC	Résultats possibles de l'examen physique
Dyspnée	Pincement de pression artérielle différentielle
Toux	Pression veineuse jugulaire élevée
Fatigue	Râles, crépitant, et sifflement
Tolérance à l'exercice diminuée	Œdème pulmonaire et/ou périphérique
Dyspnée paroxystique nocturne	Bruits surajoutés S ₃ ou S ₄
Orthopnée	Arythmie/battements supplémentaires
Perte ou gain de poids	Apex déplacé et étalé
Nocturée	Tachycardie
Douleur abdominale et ballonnement	Murmure de régurgitation mitrale ou tricuspide (dysfonction valvulaire)
Satiété précoce/perte d'appétit/nausée	Ascites
Apnée de sommeil/respiration Cheyne-Stokes	Hépatomégalie
Somnolence/acuité mentale diminuée	Extrémités froides

3.1.2 La classification de l'IC

Une classification utilisée en clinique est la classe fonctionnelle NYHA (*New York Heart Association*, Tableau V).²² Elle quantifie les symptômes de l'IC de I à IV (IV étant la classe la

plus sévère). Le patient peut augmenter (détériorer) et descendre (améliorer) de classe. Ainsi, cette classification est utile pour évaluer la sévérité des symptômes et la capacité à l'exercice²² au diagnostic initial et tout au long du suivi du patient.

Les lignes directrices du ACCF/AHA ont développé plus récemment un système de classification de stade de la maladie (Tableau V), indiquant le degré de progression de la maladie de A à D (D indiquant l'état le plus sévère).²² Dans cette classification, le patient ne peut pas redescendre de stade, même si les symptômes s'améliorent.²² L'aggravation de la classe fonctionnelle NYHA,^{102, 103} ainsi que celle du stade d'IC,¹⁰⁴ sont associées à un pronostic défavorable de survie.²² Dans la pratique clinique, la classe fonctionnelle NYHA est régulièrement utilisée²² car elle est facile à appliquer, et indique la qualité de vie du patient.

Tableau V. Classe fonctionnelle et stades d'IC²²

Classification NYHA		Stades IC selon ACCF/AHA	
Aucun		A	Patient à risque d'IC, mais sans atteinte structurale du cœur ou de symptômes d'IC.
I	Activité physique ordinaire ne cause pas de symptômes d'IC. Aucune limite d'activité physique.	B	Atteinte de la structure cardiaque mais sans signes/symptômes d'IC.
I	Activité physique ordinaire ne cause pas de symptômes d'IC. Aucune limite de l'activité physique.	C	Atteinte de la structure cardiaque avec présence de signes/symptômes d'IC dans le passé ou au présent.
II	Patient confortable au repos, mais activité physique ordinaire cause des symptômes d'IC. Légère limitation d'activité physique.		
III	Patient confortable au repos, mais activité physique moins qu'ordinaire cause des symptômes d'IC. Limitation marquée d'activité physique.		
IV	Incapacité de faire aucune activité physique, ou présence de symptômes d'IC au repos.		
IV	Incapacité de faire aucune activité physique, ou présence de symptômes d'IC au repos.	D	IC réfractaire nécessitant des interventions spécialisées.

ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation / American Heart Association; IC: insuffisance cardiaque; NYHA: New York Heart Association

3.1.3 Les tests de laboratoire et les biomarqueurs

Des analyses de laboratoire récoltent le compte complet sanguin pour les variables hématologiques.^{12, 22} Les analyses biochimiques mesurent les électrolytes sériques, l'urée/azote sérique, la créatinine sérique, le glucose, le profil lipidique, la fonction hépatique, et la TSH (*thyroid stimulating hormone*).^{12, 22} Il y a aussi une collecte d'urine.²² Quelques anomalies typiques, causées par l'IC, les comorbidités, ou les médicaments, incluent l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, une eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) diminuée, et l'anémie.¹² L'évaluation de la fonction rénale est importante, étant donné que beaucoup de patients souffrent d'une détérioration de la fonction rénale.¹²

Les marqueurs de stress cardiaque, BNP et NTproBNP, sont systématiquement mesurés.^{12, 22, 78, 100, 105} Leurs niveaux augmentent en IC et dans d'autres conditions, telles que le syndrome coronarien aigu.^{12, 78} Étant donné qu'une corrélation a été observée entre l'état symptomatique du patient IC et les niveaux de BNP et NTproBNP,^{12, 106} et que ces marqueurs ont été associés à un risque plus élevé de mortalité, leur quantification permet de déterminer la sévérité et le pronostic de la maladie.^{22, 78, 106-108} Des mesures répétées analysent la progression de la maladie. Cette évaluation de l'efficacité thérapeutique et l'ajustement et la titration posologique subséquents constituent la « thérapie guidée par les biomarqueurs »,^{78, 109} car, les niveaux de BNP et NTproBNP diminuent avec la thérapie pharmacologique en IC chronique.^{22, 110-113}

Le BNP a une demi-vie d'environ 20 minutes, alors que le NTproBNP a une demi-vie d'environ 1 à 2 heures⁷⁸ et est plus dépendant de la clairance rénale que le BNP.^{12, 78} Les variables démographiques et cliniques influencent les concentrations de ces peptides. Leurs quantités augmentent avec l'âge et le sexe féminin, et ont une corrélation inverse avec l'indice de masse corporelle (IMC).^{12, 114, 115} Ainsi, plusieurs seuils ont été proposés pour ces marqueurs (Tableau VI).^{78, 116}

Tableau VI. Seuils de BNP et NTproBNP pour diagnostiquer l'IC^{12, 78, 116-118}

<i>Âge (années)</i>	BNP (pg/mL)	NTproBNP (pg/mL)		
	<i>Tous</i>	<i>< 50</i>	<i>50-75</i>	<i>>75</i>
<i>IC improbable</i>	< 100	< 300	< 300	< 300
<i>IC possible mais considérer d'autres diagnostics</i>	100-400/500*	300-450	450-900	900-1800
<i>IC probable</i>	> 400/500*	> 450	> 900	> 1800

BNP: B-type natriuretic peptide; NTproBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide

*Différence de seuils entre les références

D'autres marqueurs sont disponibles (Tableau VII), certains étant plus utilisés que d'autres.

Tableau VII. Biomarqueurs en IC

Type	Marqueur	Description
Étirement et stress cardiaque	BNP NTproBNP	Marqueurs diagnostiques relâchés lors de surcharge de volume/pression pour causer la natriurèse/diurèse/vasodilatation, et sont des prédicteurs pronostiques. ⁷⁸
	MR-proADM	Cause la vasodilatation (NO augmenté), la natriurèse, et un effet inotrope. ^{92, 119} Corrèle avec la sévérité de l'IC et un mauvais pronostic. ⁹²
Lésion myocardique	Troponine T Troponine I	Régulateurs de contraction du myocyte. ⁷⁸ Leur augmentation indique la lésion myocardique ou la nécrose ^{12, 22, 100, 120} et ils peuvent détecter la présence d'ischémie. ¹² Ils sont associées à une mauvaise issue clinique. ²²
Remodelage	PINP PIIINP MMP TIMP	Remodelage de la matrice extracellulaire, avec dérèglement de la synthèse/dégradation de collagène. ^{12, 22, 92} Augmentation en PIIINP associée à un mauvais pronostic. ^{93, 121}
	ST2 soluble	Fait partie de la famille de protéines <i>receptor-like interleukine (IL)-1</i> et se présente dans les cardiomyocytes et fibroblastes suite à un stress mécanique. ⁷⁸ La liaison ST2 soluble-IL33 cause la fibrose et l'hypertrophie. ^{22, 78, 100, 120}
	Galectine 3	Produite par les macrophages et induit la prolifération de fibroblastes et la déposition de collagène, menant à la fibrose. ^{12, 100, 120}
Inflammation	CRP TNF α IL-1, IL-6 Fas (APO-1) GDF-15	La lésion tissulaire induit la relâche de cytokines pro-inflammatoires qui causent des dommages additionnels. ^{92, 120} Certaines de ces cytokines sont associées à un mauvais pronostic. ⁹²

Stress oxydatif	LDL oxydé Myéloperoxidase Acide urique	L'acide urique est élevé en présence de production élevée de xanthine oxydase (catalyseur de la production d'oxydants). Les niveaux élevés d'acide urique corrélerent avec un mauvais état hémodynamique et pronostic. ⁹²
Neurohormones	NE Rénine Ang II Aldostérone AVP	Acteurs clés dans la physiopathologie de l'IC et peuvent refléter la sévérité de l'IC. ¹²⁰ Voir détails dans Section 2.4.3.
Autres	Adiponectine	Hormone, sécrétée des adipocytes, exerçant des effets antidiabétiques, antiathérogènes, et cardioprotecteurs. ¹²² Ses niveaux augmentent en IC avancée et sont des prédicteurs de mortalité. ^{92, 122}

Ang II: angiotensine II; AVP: arginine-vasopressine; BNP: B-type natriuretic peptide; CRP: C-reactive protein; GDF-15: growth differentiation factor 15; IL-1: interleukine 1; IL-6: interleukine 6; LDL: low-density lipoprotein; MMP: matrix metalloproteinases; MR-proADM : mid regional proadrenomedullin; NE: norépinéphrine; NO: oxyde nitrique; NTproBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PINP: procollagen type I N-terminal propeptide; PIIINP: procollagen type III N-terminal propeptide; ST2 soluble: suppressor of tumorigenicity 2; TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinases ; TNF α : tumor necrosis factor- α

3.1.4 L'imagerie

L'imagerie est un élément clé du diagnostic de l'IC, car elle fournit de l'information sur l'état structurel et fonctionnel du cœur.^{12, 22, 123-127} L'électrocardiogramme (ECG) est systématiquement effectué chez tous les patients^{22, 126} pour détecter, entre autre, des arythmies, la présence d'ischémie, la présence d'infarctus ancien, et l'hypertrophie ventriculaire gauche.¹² La radiographie²² peut donner des indices sur la cause de l'IC et de documenter la présence d'œdème pulmonaire.¹² Par contre, le test le plus important et le plus facile à effectuer à l'évaluation initiale est l'échocardiographie 2-dimensionnelle de Doppler^{12, 22, 100} ou 3-dimensionnelle,^{126, 127} de type trans-thoracique (la plus fréquente) ou transoesophagienne (plus rare).¹²⁵ Elle quantifie la fonction cardiaque systolique et diastolique,¹⁰⁰ et mesure la FEVG.^{22, 100} Elle évalue la géométrie et le volume ventriculaire, l'épaisseur et le mouvement de sa paroi²² et la fonction des valves.²² Des mesures répétées échocardiographiques sont recommandées pour analyser la progression de la maladie.²² D'autres tests effectués selon les besoins incluent la résonance magnétique, la tomodensitométrie (*computed tomography [CT scan]*), et l'imagerie nucléaire avec la ventriculographie radioisotopique, la tomographie par émission de positons (TEP, ou *nuclear-imaging-positron emission tomography [PET scan]*)

ou la tomographie par émission monophotonique (TEMP, *single-photon emission computed tomography [SPECT]*).^{12, 22, 126, 127}

3.1.5 Le diagnostic de ICFEp

Il est estimé qu'environ 50% des patients IC ont l'ICFEp.^{128, 129} D'ailleurs, la prévalence de ICFEp versus ICFEr semble augmenter, et il est anticipé que ICFEp deviendra la forme la plus commune d'IC.¹³⁰ Cependant, il est plus difficile d'établir son diagnostic.^{22, 131} Étant donné que la FEVG reste préservée en ICFEp, le diagnostic se base essentiellement sur l'exclusion d'autres causes non cardiaques pouvant expliquer les symptômes suggérant la présence d'IC.²² L'évaluation vise à confirmer la présence de signes et symptômes d'IC, une dysfonction diastolique ou une atteinte structurale consécutive à celle-ci, et une FEVG préservée.^{22, 118} Les signes échographiques classiques incluent la dilatation auriculaire gauche, l'hypertension pulmonaire, et l'élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche. La mesure de peptides natriurétiques, l'évaluation de la fonction cardiaque lors de l'exercice (test de stress), ou des techniques invasives peuvent guider le diagnostic.¹¹⁸ Concernant la FEVG, les patients avec une FEVG entre 40% et 50% représentent un groupe « intermédiaire » et sont traités de façon similaire aux patients ICFEr.²² De plus, certains patients qui souffrent initialement de l'ICFEr ont un rétablissement de leur FEVG à une valeur normale. Malgré le fait qu'ils sont ensuite catégorisés comme des patients avec ICFEp, il est probable que ces patients présentent une physiopathologie différente des patients avec une valeur FEVG constante n'ayant pas été abaissée lors de leur évolution clinique.²²

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients peuvent donner des indices. L'ICFEr affecte surtout les hommes avec maladie ischémique coronarienne, surtout en état post-IM, alors que l'ICFEp est présente surtout chez les femmes âgées souffrant d'hypertension.¹³² Effectivement, l'hypertension est un facteur de risque important pour le développement de l'ICFEp,¹²⁹ et sa prévalence est estimée de 60% à 89% chez les patients avec ICFEp.²²

3.2 La thérapie pharmacologique contemporaine de l'ICF_{Er} chronique

3.2.1 L'algorithme de traitement de l'ICF_{Er} chronique

La thérapie moderne de l'IC prend ses racines dans les études cliniques effectuées à partir de la deuxième moitié des années 1980. Elles ont introduit les vasodilatateurs,¹³³ IECA,^{51, 134, 135} β -bloqueurs,¹³⁶ autres antagonistes du SRAA,^{137, 138} et traitements non pharmacologiques.^{135, 139, 140} Un algorithme de traitement a été clairement établi pour l'ICF_{Er} dans les lignes directrices de l'ACCF/AHA de 2013,²² et mis à jour en 2016¹⁰⁵ (Figure 7). Des normes similaires existent au Canada.¹⁴¹

À moins d'avoir une contre-indication, les IECA et β -bloqueurs sont indiqués pour tous les patients avec FEVG \leq 40%. D'autres médicaments sont administrés selon les besoins des patients. Les traitements sont initiés à des faibles doses et titrés aux doses maximales tolérées.^{22, 105} L'objectif général de cette thèse est d'étudier le rôle biologique et les effets cliniques des modulateurs du SRAA.

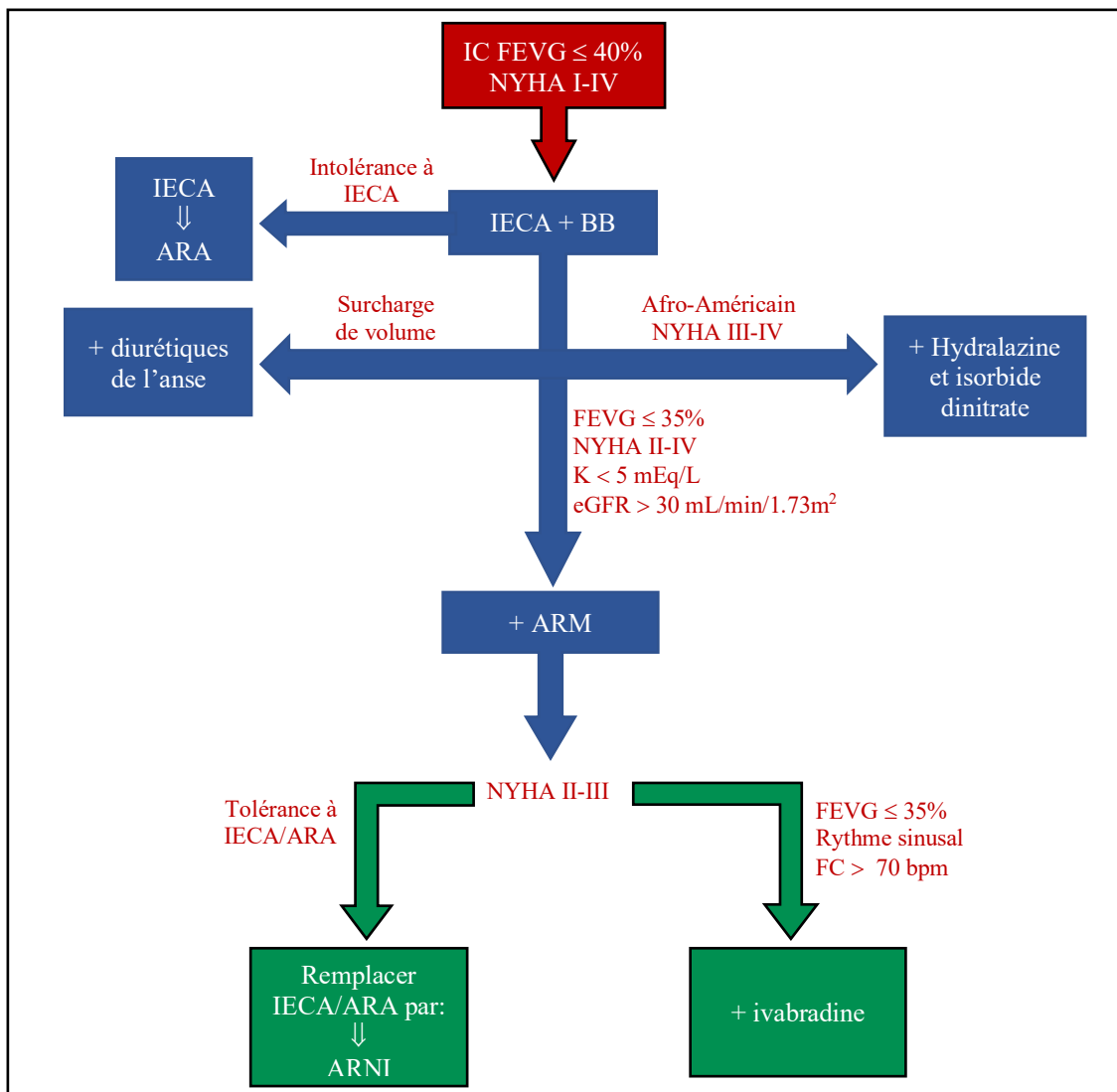


Figure 7. L'algorithme de traitement de l'ICFEr^{22, 105}

ARA: antagoniste du récepteur à l'angiotensine II; ARM: antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes; ARNI: *angiotensin receptor/neprilysin inhibitor* (inhibiteur du récepteur à l'angiotensine/néprilysine); BB: β-bloqueur; eGFR: *estimated glomerular filtration rate*; FC: fréquence cardiaque; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; IC: insuffisance cardiaque; IECA: inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'angiotensine II; K: potassium; NYHA: *New York Heart Association*

Diurétiques de préférence: diurétiques de l'anse (furosémide)

Digoxine: patients ICFEr symptomatiques malgré le traitement optimal neurohormonal

IECA: énalapril, captopril, ramipril, trandolapril, fosinopril, lisinopril, périmopril, ou quinapril; β-bloqueurs (BB): carvedilol, bisoprolol, ou métoprolol-succinate à libération contrôlée; ARA: valsartan, candésartan, ou losartan; ARM: spironolactone ou éplérénone; ARNI: sacubitril/valsartan

ARNI: BNP (*B-type natriuretic peptide*) ≥ 150 pg/mL; NTproBNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) ≥ 600 pg/mL, ou BNP ≥ 100 pg/mL; NTproBNP ≥ 400 pg/mL et hospitalisation dans les 12 derniers mois

3.2.2 Les premiers succès au niveau des issues cliniques : les IECA

Les toutes premières études démontrant une amélioration de survie incluaient l'étude CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*, 1987), où l'IECA énalapril était comparé à un placebo chez des patients avec IC sévère.¹³⁴ Une réduction de 27% de la mortalité était observée avec le médicament d'étude.¹³⁴ Des études subséquentes ont démontré ses bénéfices au niveau de la morbidité et la mortalité.^{142, 143} Des effets bénéfiques étaient démontrés avec l'utilisation d'autres IECA : le captopril,¹⁴⁴ le ramipril,¹⁴⁵ et le trandolapril.¹⁴⁶

En inhibant l'ECA, les IECA inhibent la conversion de l'Ang I en Ang II, ce qui bloque les effets délétères de l'Ang II, tels que la rétention de sodium et d'eau, la vasoconstriction, la thrombose,⁵¹ et la relâche de l'aldostérone.¹⁴⁷ Aussi, étant donné que l'ECA est une enzyme qui est aussi impliquée dans la dégradation de la bradykinine, le traitement avec les IECA bloque la dégradation de cette kinine. Ce deuxième mécanisme pourrait aussi expliquer les bénéfices des IECA, car ils stimulent les effets favorables des kinines.⁵¹ Non seulement les IECA améliorent la survie, mais ils semblent aussi diminuer le remodelage cardiaque.⁵¹

Les IECA, tolérés par la majorité des patients (85% à 90%), ont des effets indésirables potentiels reliés à la suppression d'Ang II et l'effet soutenu des kinines (bradykinine, substance P) :^{5, 22} l'angioœdème (affectant 0.1% à 0.5% des patients) et la toux (5% à 20% des patients). Ils sont aussi associés à un risque d'éruption cutanée, hypotension, hyperkaliémie, et dysfonction rénale.⁵

3.2.3 Les β -bloqueurs

Les bénéfices cliniques des β -bloqueurs en IC étaient démontrés pour la première fois en 1996 avec le carvedilol.¹³⁶ De nos jours, trois β -bloqueurs sont connus pour leur efficacité : le carvedilol,¹⁴⁸ bisoprolol¹⁴⁹ et métoprolol-succinate à libération contrôlée (métoprolol CR/XL).¹⁵⁰ Ils inhibent de façon compétitive les récepteurs adrénergiques.^{5, 51} Le carvedilol bloque les récepteurs α_1 , β_1 , et β_2 -adrénergiques, alors que le bisoprolol et le métoprolol CR/XL bloquent sélectivement le récepteur β_1 .^{5, 22} Ils causent une diminution dans la pression

artérielle, la fréquence cardiaque, l'arythmogénicité, la sécrétion de la rénine, le volume ventriculaire, et le remodelage cardiaque.⁵¹ Le « ralentissement » du cœur diminue la consommation en oxygène et surcharge de travail, et augmente la disponibilité en énergie. Ceci permet de maintenir et réparer les cardiomyocytes, et prévenir l'ischémie.⁵¹ La diminution de la fréquence cardiaque est bénéfique en IC,¹⁵¹ car l'augmentation de cette variable est associée à des risques élevés de morbidité et mortalité.^{51, 152} Ces mécanismes expliquent aussi le fait que l'utilisation d'inotropes positifs,¹³⁵ comme la milrinone, ont été associés à une augmentation de la mortalité en IC.¹⁵³

Les β -bloqueurs peuvent causer l'hypotension, la fatigue, la bradycardie ou divers degrés de bloc auriculoventriculaire, et la rétention de fluide avec détérioration de l'IC.²² De plus, il y a un risque potentiel de bronchoconstriction. Ceci peut être expliqué par l'inhibition du récepteur β_2 adrénergique, qui est responsable de la bronchodilatation. Ainsi, l'asthme allergique est une contre-indication pour les β -bloqueurs. Les patients avec MPOC peuvent être prescrits des β -bloqueurs, car ils ont une capacité réduite au niveau du récepteur β_2 . Cependant, ils sont traités seulement avec des inhibiteurs β_1 -sélectifs. Finalement, des différences pharmacocinétiques entre les agents de cette classe pharmacologique doivent être considérées. En effet, les demi-vies sont considérablement différentes. Aussi, plusieurs β -bloqueurs sont métabolisés par le cytochrome 2D6 (CYP2D6), ce qui augmente grandement les concentrations plasmatiques chez les métaboliseurs lents.⁵

3.2.4 Les ARA

Une autre classe inhibant le SRAA consiste des ARA, qui se lient sélectivement au récepteur AT₁, ce qui bloque la liaison d'Ang II à son récepteur et inhibe ses effets biologiques.^{5, 51} Par conséquent, les concentrations circulantes d'Ang II augmentent.⁵¹ Contrairement aux IECA, les ARA n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine. Ceci était considéré comme un bénéfice, car le risque d'effets indésirables associés à l'élévation en bradykinine, la toux et l'angioœdème, était diminué.^{22, 154} Or, il semble que l'augmentation en bradykinine par les IECA, associée à des effets vasodilatateurs, antiprolifératifs, et fibrinolytiques,¹⁵⁴ peut

contribuer à leur effet thérapeutique. Leur inhibition de l'Ang II peut contribuer à des effets indésirables.²²

Des études au début des années 2000 ont démontré que l'ARA valsartan réduit la mortalité, et que cet effet thérapeutique est aussi efficace que celui des IECA.^{138, 154, 155} Parmi ces investigations, l'étude Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), comparant le valsartan à un placebo, avait des résultats intéressants. La mortalité était similaire dans les deux groupes. Cependant, le valsartan était associé à une réduction du critère combiné de mortalité et morbidité (arrêt cardiaque avec réanimation, hospitalisation pour l'IC, ou administration d'agents intraveineux inotropes ou vasodilatateurs ≥ 4 heures sans hospitalisation), surtout à cause d'une réduction en hospitalisation pour l'IC.¹³⁸ Une évaluation approfondie d'ARA était effectuée dans le programme CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), qui comparait le candésartan à un placebo dans différentes populations IC.¹⁵⁶ Une réduction significative avec le candésartan était observée au niveau du critère primaire combiné de décès CV ou hospitalisation pour IC décompensée dans l'étude CHARM-Alternative, qui était effectuées chez des patients avec ICFer intolérants aux IECA.¹⁵⁷ Les ARA présentent des risques d'hypotension, dysfonction rénale, et hyperkaliémie. Malgré le fait que le développement de l'angioedème est surtout associé aux IECA, il a aussi été observés chez les patients traités avec des ARA. Cet effet indésirable, pouvant mettre la vie en danger, ne permet pas de substituer automatiquement un IECA à un ARA chez les patients ayant développé d'angioedème.²²

3.2.5 Nouvelles thérapies : les inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine/néprilysine

Dans les dernières années, une autre thérapie s'est ajoutée à l'algorithme de traitement de l'IC, suite au succès des recherches cliniques. L'étude PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial*), publiée en 2014, comparait le traitement de l'énalapril à l'utilisation d'un agent combinant un ARA, le valsartan, avec un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril.¹⁵⁸ L'agent était surnommé comme un « inhibiteur du récepteur à l'angiotensine/néprilysine » (*angiotensin receptor/neprilysin inhibitor ARNI*). Ce nouvel agent était associé à une

réduction de 20% du critère combiné de mortalité CV ou hospitalisation IC.^{105, 158} Le sacubitril est une prodrogue qui, après déesterification, inhibe la néprilysine, une enzyme peptidase responsable de la dégradation et l'inactivation des peptides natriurétiques, la bradykinine, la substance P,⁵ l'adrénomédulline, et d'autres substances vasoactives.¹⁰⁵ Par conséquent, les ARNI exercent leurs effets thérapeutiques via l'inhibition des effets de l'Ang II et l'augmentation des effets anti-SRAA des peptides natriurétiques.¹⁵⁹

La combinaison du sacubitril avec un ARA a présenté un profil d'innocuité plus favorable que celui avec un IECA, car le développement de l'omapatrilat, une molécule avec une action inhibitrice sur l'ECA et la néprilysine, a dû être arrêté à cause d'un taux augmenté d'angioedème.^{5, 160} La différence est probablement due au fait que les concentrations de bradykinine n'augmentent pas autant avec les ARNI qu'avec l'omapatrilat (effet de l'inhibition de l'ECA).⁵

3.2.6 Le phénomène de « fuite de l'aldostérone » et les combinaisons médicamenteuses

En dépit de l'inhibition de l'ECA et de la formation subséquente d'Ang II, l'utilisation continue des IECA peut entraîner le phénomène de « fuite de l'aldostérone ». ¹⁶¹ Autrement dit, étant donné que la voie de formation d'Ang II via l'ECA est bloquée, l'Ang II peut continuer d'être synthétisée via les voies alternatives indépendantes de l'ECA comme les chymases,^{154, 161-163} qui peuvent potentiellement être régulées à la hausse en IC.¹⁵⁴ Ainsi, les niveaux d'Ang II et d'aldostérone augmentent quand même avec le temps.^{161, 162} Il est estimé que jusqu'à 45% des patients IC ont des concentrations élevées d'Ang II,¹⁶² et 30% à 40% des patients ont des concentrations élevées d'aldostérone,¹⁴ malgré la thérapie avec des IECA. Ceci indique une suppression insuffisante avec les IECA au niveau de l'Ang II et l'aldostérone.^{162, 163}

Quelques autres mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène. Premièrement, le traitement avec les IECA cause une augmentation en rénine et Ang I. Leur accumulation pourrait surmonter les capacités inhibitrices des IECA.¹⁶² Deuxièmement, les concentrations en aldostérone peuvent augmenter sans la ré-augmentation des niveaux d'Ang II. Ainsi, d'autres stimuli de sécrétion de l'aldostérone peuvent entrer en jeu, notamment, l'ACTH et,

surtout, le potassium. Le potassium peut jouer un rôle important car le traitement avec les IECA mène à une augmentation dans les niveaux de potassium.¹⁶¹

En considérant les mécanismes d'action des IECA et ARA, et avant l'introduction des ARNI, il y avait un intérêt particulier à combiner les deux classes pharmacologiques dans le traitement de l'IC. Premièrement, la double inhibition de l'Ang II, via l'action à deux étapes différentes du SRAA, pourrait assurer une opposition plus complète de ce médiateur.¹⁶³ Deuxièmement, il était suggéré que l'inhibition du récepteur AT₁ par les ARA pourrait éliminer l'opposition aux autres récepteurs à l'angiotensine découverts plus récemment, qui ont des effets favorables sur la fonction CV.¹⁵⁵ Troisièmement, nous avons mentionné qu'en inhibant l'ECA ou kininase II, les IECA exercent des bénéfices additionnels, absents chez les ARA, puisqu'ils empêchent la dégradation de la bradykinine, une kinine avec des effets vasodilatateurs, antithrombotiques, et antimitotiques.^{155, 163} Ainsi, l'addition de ces effets serait théoriquement intéressante.¹⁶³ Des études cliniques étaient effectuées à ce sujet.^{138, 155} Dans les analyses de sous-groupes de l'étude Val-HeFT, le valsartan était associé à une augmentation significative du risque de mortalité, et une augmentation non significative du critère combiné de morbidité et mortalité, chez les patients traités aussi avec un IECA et un β -bloqueur.¹³⁸ Dans l'étude CHARM-Added, où le candésartan était comparé à un placebo chez des patients avec ICFer traités aussi avec un IECA, le critère combiné de décès CV ou hospitalisation pour IC était amélioré avec le candésartan, mais le taux de discontinuation du médicament d'étude était élevé chez les patients prenant le candésartan.¹⁶³ En général, la combinaison d'un ARA avec un IECA ne semble pas apporter d'avantages concernant la mortalité et augmente le risque d'effets adverses, notamment, l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie et l'hypotension.^{51, 164} Cette bithérapie n'est pas souvent utilisée¹⁵⁴ et non recommandée, surtout avec l'émergence des ARM.²²

3.2.7 Les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes

La prochaine classe de médicaments ciblant le SRAA consistait des ARM.⁵¹ En 1999, l'étude RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), comparant l'ARM spironolactone à un placebo chez les patients avec IC, a réussi à démontrer les bénéfices cliniques des ARM. Dans cette étude, la spironolactone était associée à une réduction significative de la mortalité de

30%.¹³⁷ Des études subséquentes ont démontré les bénéfices d'un deuxième ARM, l'éplérénone, au niveau des issues cliniques.^{165, 166} Plus spécifiquement, l'étude EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) de 2003 avait démontré une réduction de mortalité de 15% avec cet ARM chez des patients avec ICFer post-IM.¹⁶⁵ En 2011, l'éplérénone était aussi associée à une réduction significative de mortalité chez des patients avec IC modérée dans EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*).¹⁶⁶ Ces deux médicaments inhibent la liaison de l'aldostérone à son récepteur, et ainsi, les effets délétères de cette hormone. À part la réduction de morbidité et mortalité, ils semblent avoir des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque, la fonction vasculaire, et les arythmies.⁵¹ Les ARM sont au cœur de cette thèse et seront discutés en profondeur subséquemment.

La combinaison d'IECA, ARA, et ARM en trithérapie est contre-indiquée.²² Les bénéfices de cette combinaison sont incertains, et le risque d'hyperkaliémie devient plus important.¹⁶⁷ Cette trithérapie, évaluée cliniquement,¹⁶⁸ était explorée dans un des projets de cette thèse (Chapitre 4).

3.2.8 Autres traitements pharmacologiques

D'autres traitements sont disponibles, selon les besoins des patients. Premièrement, les vasodilatateurs hydralazine/isorbide dinitrate apportent des bénéfices significatifs aux patients Afro-Américains.^{169, 170} Deuxièmement, les diurétiques permettent de contrôler les symptômes des patients ayant des signes de rétention de fluide ou histoire de surcharge volumique.²² Les diurétiques de l'anse inhibent le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ des cellules épithéliales de l'anse de Henlé.^{5, 22, 171} Les diurétiques thiazidiques inhibent le symport Na^+/Cl^- à la membrane apicale des cellules épithéliales du tubule contourné distal.²² Les diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, triamthérène)^{5, 22, 171} bloquent la réabsorption de sodium du canal ENaC dans les cellules principales du tubule contourné distal et canal collecteur.⁵ Ensuite, la digoxine, inhibitrice de la pompe Na^+/K^+ -ATPase,⁵ peut diminuer le risque d'hospitalisation. Il est important de surveiller étroitement les doses et les facteurs influençant son métabolisme,²² car elle a un index thérapeutique étroit.⁵ Finalement, une étude publiée en 2010 a démontré l'efficacité de l'ivabradine au niveau du critère primaire combiné de décès CV ou

hospitalisation IC. Le bénéfice était surtout attribuable à la réduction en hospitalisation IC. L'ivabradine est un inhibiteur sélectif du courant I_f au nœud sinusal. Son administration cause une réduction dans la fréquence cardiaque, de l'ordre de 9.1 (95% CI 8.5-9.7) bpm après un an.¹⁷² Elle a été ajoutée en 2016 dans les lignes directrices de l'ACCF/AHA.¹⁰⁵

3.3 Les thérapies non pharmacologiques de l'IC

Un autre changement révolutionnaire dans le traitement de l'IC est survenu avec l'introduction des dispositifs implantables.¹³⁵ Ces derniers^{139, 173, 174} incluent le défibrillateur automatique implantable (DAI [*implantable cardioverter-defibrillator ICD*])¹⁷⁵ et la thérapie de resynchronisation cardiaque (pacemaker biventriculaire, *cardiac resynchronization therapy CRT*).^{140, 176} Le DAI est utilisé pour prévenir les arythmies ventriculaires menant à la mort subite.²² La thérapie de resynchronisation est utile à combler le problème de prolongation de l'intervalle QRS.^{22, 177} Chez les patients avec maladie ischémiques, la revascularisation coronarienne peut être un choix approprié,^{12, 177, 178} via un pontage aortocoronarien (*coronary artery bypass graft, CABG*) ou une intervention coronarienne percutanée (angioplastie).¹⁷⁸ Ensuite, la restauration ventriculaire peut être appliquée dans le cas d'une dilatation importante du ventricule. L'objectif de cette reconstruction est d'exclure la zone d'infarctus et de restaurer la forme elliptique du ventricule.^{12, 177} En cas d'insuffisance mitrale, la réparation de la valve mitrale peut être effectuée via annuloplastie.¹⁷⁷

Les appareils d'assistance circulatoire ou dispositifs d'assistance ventriculaire ont pris une place dans le traitement de l'IC avancée, en tant que ponts vers la transplantation, ponts vers la récupération, ou thérapie à long terme pour les patients avec des contre-indications à la transplantation.^{174, 177} Évidemment, la transplantation cardiaque¹⁷⁷ vient en dernier secours. Elle a vu ses débuts en 1967, et, avec l'avancement des médicaments immunosuppresseurs, les complications de type rejet ont pu être mieux contrôlées.¹⁷⁹

3.4 Le traitement d'autres populations de patients IC

3.4.1 Le traitement des patients avec ICFEp chronique

Malgré la haute prévalence de l'ICFEp, les études cliniques dans ce type d'IC se sont avérées décevantes. L'étude CHARM-Preserved de 2003 n'a pas démontré de bénéfices au niveau du critère combiné de mortalité CV ou hospitalisation IC avec le candésartan comparé au placebo chez les patients avec ICFEp.¹⁸⁰ Une amélioration était observée seulement au niveau de l'hospitalisation. De façon similaire, la spironolactone n'a pas présenté de bénéfices de survie chez les patients ICFEp dans l'étude TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*).¹⁸¹ Toutefois des analyses post-hoc ont fortement suggéré des effets biologiques et cliniques favorables chez les patients qui recevaient la spironolactone.¹⁸² Un manque d'efficacité en ICFEp avait aussi été observé avec des IECA, autres ARA, β -bloqueurs, digoxine, et isorbide mononitrate.¹²⁸

À ce jour, il n'existe pas d'algorithme précis pour réduire les risques de morbidité et mortalité en ICFEp. Le traitement cible les facteurs de risque, les comorbidités, et les symptômes.²² Les diurétiques sont utilisés en cas de surcharge volumique. Il est surtout important de contrôler la pression artérielle systolique et diastolique, qui peut être traitée avec des IECA, des ARA, ou, en moindre partie, des β -bloqueurs.²² Aussi, les complications potentielles de la fibrillation auriculaire, si présente, doivent être prévenues²² via l'administration d'anticoagulants, bloqueurs des canaux calciques, β -bloqueurs, et digoxine.¹²⁸ Les patients avec maladies coronarienne, symptomatiques malgré une thérapie pharmacologique, peuvent subir une revascularisation coronarienne.²²

3.4.2 Le traitement de l'IC aigüe/décompensée

Les patients avec IC aigüe se présentent à l'hôpital avec des symptômes d'IC. Les patients avec IC *de novo* présentent souvent un œdème pulmonaire et une hypoperfusion de type choc cardiogénique, alors que les patients avec IC aigüe décompensée ont plutôt une rétention liquidienne et congestion (dyspnée, orthopnée, œdème, gain de poids).¹⁸³ Les patients sont traités selon leur statut hémodynamique : présence de congestion (sec/humide) et perfusion

périphérique (chaud/froid).^{22, 184} Les diurétiques de l'anse intraveineux en bolus intermittent ou en infusion continue traitent la surcharge volumique.²² Les vasodilatateurs intraveineux (nitroglycérine, nitroprusside, et nésiritide) traitent les symptômes de dyspnée.^{22, 185} Les agents inotropes positifs (dobutamine ou milrinone) sont utilisés en cas d'hypoperfusion.¹⁸⁵ En hypotension sévère, des agents vasopresseurs peuvent augmenter la pression artérielle.¹⁸⁵

3.4.3 Le traitement de l'IC en stade avancée

L'IC avancée, stade final ou terminal de la maladie, est caractérisé par la présence de symptômes sévères d'IC où le patient est réfractaire à la thérapie optimale. Des traitements spécialisés incluent le support circulatoire mécanique, l'élimination supplémentaire de fluide, l'infusion d'agents inotropes, et la transplantation cardiaque.²² En dernier lieu, le patient peut être référé à l'équipe de soins palliatifs.^{12, 22}

3.4.4 Les populations spéciales

Lors du traitement de l'IC, le traitement doit aussi être ajusté en fonction des nombreuses comorbidités. Quelques comorbidités communes et importantes à considérer incluent la fibrillation auriculaire, l'hypertension, la dyslipidémie, les maladies rénales chroniques, l'anémie, la MPOC, et la dépression.²²

Une autre sous-population importante consiste de patients IC avec un diagnostic de diabète.²² Non seulement le diabète constitue un facteur de risque pour le développement de l'IC, mais chez les patients diabétiques ayant développé l'IC, le contrôle du glucose a un impact important sur la mortalité, et la thérapie devient plus complexe.²² Il est estimé qu'environ 24% de tous les patients IC et 40% des patients IC hospitalisés souffrent de diabète.¹⁸⁶ Ils ont un mauvais pronostic et un risque augmenté de mortalité.¹⁸⁶ Étant donné cette haute prévalence et la fragilité de ces patients, il est important de bien se concentrer sur le meilleur traitement pour cette population. L'utilisation des médicaments communément prescrits en IC est affectée, incluant celle des modulateurs du SRAA. Un intérêt particulier se présente au niveau des ARM.

4 Les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes (ARM) : l'utilisation en IC et les effets endocriniens

4.1 Les grandes études cliniques sur les ARM en IC

4.1.1 Les ARM de première génération pour l'ICFEr

La classe pharmacologique des ARM a été identifiée dans les années 1950, et la première molécule introduite en clinique en 1960 était la spironolactone (nom commercial Aldactone).^{21, 187} Elle fait partie des ARM de première génération. À ce moment, le rôle de l'aldostérone était défini seulement par ses effets sur le contrôle du sodium et du potassium. Pour cette raison, la spironolactone était indiquée pour l'hyperaldostéronisme primaire, l'hypertension essentielle, et des conditions d'œdème.¹⁸⁷

Après son utilisation clinique pendant les décennies suivantes, une grande percée s'est produite en 1999, avec l'étude RALES.¹³⁷ Compte tenu de l'effet important neurohormonal identifié de l'aldostérone, l'ajout de la spironolactone au traitement avec un IECA était proposé pour inhiber encore plus le SRAA et amener des effets cliniques bénéfiques.¹⁶⁷ Ainsi, RALES, grande étude clinique randomisée contrôlée, était effectuée chez une population de patients atteints d'IC, avec une FEVG $\leq 35\%$ et une classe fonctionnelle NYHA III-IV (Tableau VIII, voir plus loin dans sommaire des études). Comparée au placebo, la spironolactone était associée à une réduction de mortalité de toute cause de 30%. Des effets bénéfiques étaient aussi associés aux critères cliniques de jugement secondaires. Puisque les résultats positifs étaient obtenus lors d'analyses intermédiaires, l'étude était arrêtée prématurément.¹³⁷ Ces observations ont mené à l'incorporation de la spironolactone dans l'algorithme de traitement des patients avec ICFEr sévère.¹⁶⁷

4.1.2 Les ARM de deuxième génération pour l'ICFEr

En 2003, un ARM de deuxième génération, l'éplérénone (nom commercial Inspra),¹⁸⁸ était étudié en l'IC. La grande étude clinique EPHEsus comparait l'éplérénone à un placebo chez des patients 3-14 jours après un IM, avec présence d'IC, une FEVG $\leq 40\%$, sous thérapie optimale (IECA/ARA/ β -bloqueur/diurétique/reperfusion coronarienne).¹⁶⁵ L'éplérénone était

associée à une réduction de mortalité de toute cause de 15% (Tableau VIII). Par conséquent, l'éplérénone était ajoutée aux traitements de l'IC, pour l'IC chronique après un IM.¹⁸⁷

Un autre changement est survenu en 2011 avec l'étude randomisée contrôlée EMPHASIS-HF.¹⁶⁶ Ce même médicament était comparé à un placebo, mais, cette fois-ci, la population de patients avait une IC moins sévère que les deux études précédentes. Les patients avaient une IC symptomatique modérée de classe NYHA II et une FEVG $\leq 30\%$ (ou entre 30% et 35% en cas de QRS > 130 msec). Encore une fois, un bénéfice clinique était observé avec l'éplérénone. Le critère primaire combiné de décès de cause CV ou hospitalisation pour l'IC était significativement réduit (HR : 0.63 ; 95% CI : 0.54-0.74 ; $p < 0.001$). Le décès de toute cause, faisant partie des critères de jugement secondaires, était aussi significativement réduit.¹⁶⁶ À partir de ce moment, les bénéfices cliniques des ARM ont été reconnus en ICFEr modérée. Les données probantes des trois grandes études cliniques sur la morbidité et mortalité étaient aussi importantes que celles associées aux IECA et β -bloqueurs.¹⁶⁷

4.1.3 Les ARM pour l'ICFEp

Compte tenu du succès des ARM en ICFEr, les recherches ont avancé vers le traitement de l'ICFEp. La grande étude clinique TOPCAT (Tableau VIII), mentionnée auparavant, était publiée en 2014.¹⁸¹ Elle évaluait l'effet de la spironolactone versus un placebo chez des patients avec IC symptomatique et une FEVG $\geq 45\%$. Les résultats étaient décevants. Contrairement aux autres études, celle-ci n'a pas pu démontrer de bénéfices au niveau des issues cliniques (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.77-1.04 ; $p = 0.14$ pour le critère primaire combiné de décès CV, arrêt cardiaque traité, ou hospitalisation pour traiter l'IC).¹⁸¹

Des analyses post-hoc ont révélé des différences inattendues selon les centres de recherche. En effet, l'étude était multicentrique et des analyses régionales ont trouvé des différences marquées au niveau du critère primaire combiné selon les régions. Dans deux pays, la Russie et la Géorgie, l'incidence du critère primaire (spironolactone : 9.3% ; placebo : 8.4%) était dramatiquement inférieure à celle des pays nord/sud-américains (spironolactone : 27.3% ; placebo : 31.8%). Des bénéfices potentiels étaient observés sur les issues cliniques dans les pays américains. De plus, des différences régionales étaient détectées quant au taux d'exposition à

l'agent actif, les effets pharmacologiques au niveau du potassium, la créatinine, et de la pression artérielle.^{181, 182} Ceci indique une discordance dans les pratiques cliniques, le diagnostic¹⁸¹ et les pratiques de recherche.¹⁸⁹ Ces dernières ont été mises en question dans une sous-étude, car le métabolite de la spironolactone, la canrénone, était absent dans une grande proportion de patients de ces deux régions.^{189, 190} Ainsi, les résultats de l'étude restent incertains et controversés.^{182, 189} Néanmoins, les ARM n'ont pas pu être établis comme étant efficaces pour traiter l'ICFEP.

4.1.4 Résumé des études

Le Tableau VIII résume les quatre études d'envergure des ARM en IC.

Tableau VIII. Les grandes études cliniques randomisées contrôlées des ARM en IC^{137, 165-167, 181}

Étude et conception	Population	Intervention, doses, et durée de traitement	Résultats selon critères de jugement
RALES Pitt et al. 1999 Randomisée, contrôlée, à double insu	1 663 patients : IC depuis ≥ 6 semaines, FEVG ≤ 35%, NYHA III-IV, traités avec IECA et diurétique de l'anse*	-Spironolactone 26 mg/d (en moyenne) versus placebo -Dose initiale : 25 mg, diminution en hyperkaliémie/augmentation après 8 semaines si détérioration d'IC -24 mois (étude arrêtée prématurément après des analyses intérimaires car l'efficacité était supérieure au seuil pré-spécifié)	<i>Primaire :</i> Diminution du risque de mortalité de toute cause (RR: 0.70; 95% CI: 0.60–0.82; p<0.001) <i>Secondaires:</i> Diminution du risque de mortalité cardiaque et/ou hospitalisation cardiaque (p<0.001) Amélioration de classe NYHA (p<0.001)
EPHESUS Pitt et al. 2003 Randomisée, contrôlée, à double insu	6 632 patients : IC, 3-14 jours post IM aigu, FEVG ≤ 40%, sous thérapie optimale d'IC (IECA, ARA, β-bloqueur, diurétique, reperfusion coronarienne)	-Éplérénone 25-50 mg/d versus placebo -Durée moyenne de suivi : 16 mois	Réduction de temps à décès de toute cause (RR : 0.85; 95% CI : 0.75–0.96; p=0.008) et temps à décès CV ou première hospitalisation due à événement CV (RR : 0.87; 95% CI : 0.79–0.95; p=0.002) Séparément, l'hospitalisation de toute cause n'était pas significativement réduite

<p>EMPHASIS Zannad et al. 2011 Randomisée, contrôlée, à double insu</p>	<p>2 737 patients : IC, NYHA II, FEVG \leq 30% (ou entre 30% et 35% si QRS > 130 msec), traités avec IECA et/ou ARA et β- bloqueur,** hospitalisés pour cause CV \leq 6 mois ou BNP \geq 250 pg/mL ou NTproBNP \geq 500 pg/mL hommes/ \geq 750 pg/mL femmes</p>	<p>-Éplérénone 25-50 mg/d versus placebo -Durée de suivi médiane : 21 mois</p>	<p><i>Primaire :</i> Réduction de décès de cause CV ou hospitalisation due à IC (HR : 0.63 ; 95% CI : 0.54-0.74 ; p<0.001) <i>Secondaires :</i> Parmi plusieurs critères secondaires, réduction de décès de toute cause (HR : 0.76 ; 95% CI : 0.62-0.93 ; p=0.008)</p>
<p>TOPCAT Pitt et al. 2014 Randomisée, contrôlée, à double insu</p>	<p>3 445 patients : IC (au moins un signe/symptôme d'IC), FEVG \geq 45%, hospitalisation \leq 12 mois ou BNP \geq 100 pg/mL ou NTproBNP \geq 360 pg/mL pendant \leq 60 jours dans les 60 jours avant la randomisation</p>	<p>-Spironolactone 15-45 mg/d versus placebo -Durée moyenne de suivi : 3.3 ans</p>	<p><i>Primaire :</i> Pas d'effet significatif sur le décès CV, arrêt cardiaque traité, ou hospitalisation pour traiter l'IC (HR : 0.89 ; 95% CI : 0.77-1.04 ; p=0.14) <i>Secondaires :</i> Pas d'effet significatif sur aucune composante du critère primaire, sauf pour l'hospitalisation due à l'IC (HR : 0.83 ; 95% CI : 0.69- 0.99 ; p=0.04). Aucun effet significatif sur : décès de toute cause, hospitalisation de toute cause, IM, ACV</p>

ACV : accident cérébral vasculaire ; BNP : B-type natriuretic peptide ; CI : intervalle de confiance ; CV : cardiovasculaire ; d : diem (jour) ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; HR : hasard ratio ; IC : insuffisance cardiaque ; IM : infarctus du myocarde ; NTproBNP : N-terminal pro B-type natriuretic peptide ; NYHA : New York Heart Association ; RR : risque relatif

*Peu de patients dans RALES prenaient des β -bloqueurs (placebo : 10% ; spironolactone : 11%)

**Majorité des patients sous traitement d'IECA/ARA et β -bloqueurs. Les proportions concernant ces médicaments concomitants reflètent mieux la thérapie optimale actuelle de l'IC.

4.1.5 Les effets des ARM sur les marqueurs pronostiques

Il est intéressant de constater que les bénéfices cliniques des ARM ont été expliqués au niveau mécanistique. Les ARM ont démontré une diminution dans les marqueurs pronostiques

associés aux mauvaises issues cliniques : les BNP et PIIINP.^{93, 113, 191, 192} Par exemple, dans une sous-étude de RALES, le PIIINP était associé à des mauvaises issues cliniques et était diminué par la spironolactone. Ainsi, les bénéfices de survie des ARM pourraient être expliqués, en partie, par l'inhibition du remodelage cardiaque.⁹³ Ces biomarqueurs peuvent être utilisés dans d'autres études comme marqueurs de substitution pour évaluer l'efficacité des ARM.

4.1.6 Les effets des ARM dans les maladies CV sans IC

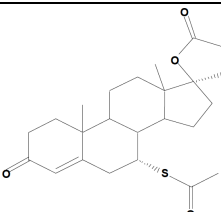
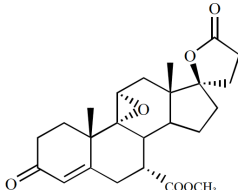
Il est intéressant à noter que certaines données suggèrent que les ARM seraient aussi bénéfiques chez les patients avec maladie CV sans IC, mais à risque de développement de l'IC. En effet, dans l'étude REMINDER (*A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction*), l'éplérénone était associée à une réduction significative des marqueurs pronostiques cardiaques BNP et NTproBNP chez des patients après un IM avec élévation du segment ST (*ST-elevation myocardial infarction STEMI*), mais sans IC.¹⁹³ Des analyses subséquentes de cette étude ont aussi démontré une réduction dans le marqueur de collagène PIIINP avec l'éplérénone.¹⁹² L'étude ALBATROSS (*Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up*) a trouvé que l'administration orale de la spironolactone, suivant une injection intraveineuse de son métabolite, le potassium canrénoate, semblait réduire le risque de décès chez les patients ayant eu un STEMI, mais non pas chez les patients avec IM sans élévation du segment ST (*non-ST-elevation myocardial infarction NSTEMI*).¹⁹⁴

4.2 La pharmacologie de la spironolactone et de l'éplérénone

4.2.1 La structure chimique des ARM

Les ARM sont des molécules stéroïdes synthétiques (Tableau IX).^{21, 188}

Tableau IX. Structures chimiques des ARM^{21, 188, 195}

Information	Spironolactone	Éplérénone
Nom commercial	Aldactone	Inspra
Nom chimique	17-hydroxy-7 α -mercapto-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21-carboxylic acid γ -lactone acetate	Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, γ -lactone, methyl ester, (7 α ,11 α ,17 α)-
Formule moléculaire	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S	C ₂₄ H ₃₀ O ₆
Masse moléculaire	416.59	414.50
Structure		
Comprimés	25 mg et 100 mg	25 mg et 50 mg

4.2.2 La pharmacodynamie (mécanisme d'action)

Les ARM sont des antagonistes compétitifs du RM,^{21, 195} signifiant qu'ils inhibent de manière compétitive la liaison de l'aldostérone à son récepteur.⁵ Contrairement au complexe RM-aldostérone, le complexe RM-ARM est incapable de transloquer au noyau et induire les effets des AIP.⁵ La réabsorption de sodium via le canal ENaC et d'eau est inhibée, avec un effet diurétique.⁵ Le blocage de la réabsorption des ions Na⁺ par le canal ENaC hyperpolarise la membrane luminale et réduit le voltage transépithélial nécessaire à l'excrétion des ions K⁺ (et H⁺). Par ce fait, le contre-transporteur Na⁺/K⁺ est inhibé, et l'excrétion de K⁺ et H⁺ diminue. C'est pour cette raison que les ARM font partie des diurétiques épargneurs de potassium.⁵ Ils diffèrent des autres diurétiques, qui augmentent l'excrétion de potassium dans d'autres régions du rein en inhibant le cotransport Na⁺/K⁺, et ainsi, la réabsorption, au niveau luminale.⁵ L'antagonisme du RM cause aussi une inhibition de la rétroaction négative de l'aldostérone sur le SRAA. Ainsi, une élévation dans les concentrations circulantes de rénine et d'aldostérone est observée avec l'administration d'ARM.¹⁸⁸

L'éplérénone a une affinité diminuée au RM de 10 à 20 fois in vitro comparée à la spironolactone.^{195, 196} In vivo, elle est 50% moins puissante et requière le double de la dose de

spironolactone pour avoir le même effet pharmacodynamique.^{22, 196} Une dose de 25 mg de spironolactone serait équivalent à une dose de 50 mg d'éplérénone.²² Il faut aussi clarifier que le mécanisme est établi au niveau du RM génomique. Or, nous avons vu qu'il existe aussi des RM non génomiques, moins étudiés. Il semble que, contrairement à la spironolactone, l'éplérénone pourrait aussi inhiber les RM non génomiques.^{195, 196} Nous nous concentrons ici sur les RM génomiques, mais cette caractéristique est quand même intéressante.

4.2.3 La pharmacocinétique

Des différences pharmacocinétiques existent entre les molécules. La spironolactone est partiellement absorbée (65%) et hautement métabolisée par le foie.⁵ Son délai d'action est lent.¹⁹⁵ Elle a une disponibilité de 60-90%.¹⁹⁵ Elle a une courte demi-vie (1.6 heures), mais elle est métabolisée en plusieurs métabolites actifs avec des longues demi-vies,⁵ dont la canrénone et la 7-thiomethylspiro lactone.²¹ En fait, il est estimé que leur demi-vie d'élimination est entre 10 et 35 heures,¹⁹⁵ avec une demi-vie de 16.5 heures pour la canrénone et 13.8 heures pour la 7-thiomethylspiro lactone.²¹ L'élimination de la canrénone peut être encore plus longue. Elle a une phase lente d'élimination entre trois et 12 heures, puis une phase plus rapide d'élimination de 12 à 96 heures.²¹ Les métabolites les plus importants sont la canrénone et K⁺-canrénoate, utilisées parfois en clinique.⁵ En fait, 25% à 30% de la dose de spironolactone est convertie à la canrénone, et la concentration maximale de canrénone est atteinte deux à quatre heures après l'administration de la spironolactone.²¹ La spironolactone et la canrénone sont liées à 90% aux protéines plasmatiques.^{21, 195} Les métabolites de la spironolactone sont éliminés à 32%-53% dans l'urine et à 14%-36% dans les fèces via la voie biliaire.²¹

L'éplérénone a une bonne disponibilité orale, et a une demi-vie de cinq heures (ou quatre à six heures dans la monographie).^{5, 188} Sa biodisponibilité est de 69%.¹⁸⁸ Son délai d'action est plus court.¹⁹⁵ Ses concentrations maximales sont atteintes après 1.5 à deux heures suivant son administration.¹⁸⁸ Son volume de distribution est de 43 à 90 L.^{188, 195} Elle est liée à 50% aux protéines plasmatiques,^{5, 188, 195} surtout à la glycoprotéine-1 α .¹⁸⁸ Elle est métabolisée principalement par le cytochrome 3A4 (CYP3A4),^{5, 188} et n'a pas de métabolites actifs.^{188, 195}

De sa dose totale, environ 67% est excrétée dans l'urine et 32% dans les fèces,¹⁸⁸ et 5% de la dose est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.¹⁸⁸

4.2.4 Les effets indésirables importants

Étant donné que les ARM sont des diurétiques épargneurs de potassium, l'effet indésirable le plus important à surveiller est l'hyperkaliémie.^{5, 197} Le taux d'hyperkaliémie était faible dans les études cliniques avec ARM (2% à 5%).^{22, 197} Cependant, en communauté, il est estimé que le taux peut augmenter jusqu'à 10%,¹⁹⁷ ou même est présent dans 24% à 36% des patients.²² Il est important d'être vigilant, car l'hyperkaliémie sévère peut causer des arythmies ventriculaires.¹⁹⁷ Elle est aussi associée à de l'insuffisance rénale.¹⁹⁸ Aussi, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'éplérénone et ces combinaisons doivent être évitées.⁵

4.2.5 La sélectivité de l'antagonisme

Une différence importante existe au niveau de la sélectivité des médicaments. Étant donné que la spironolactone est structurellement similaire à la progestérone, elle a aussi une affinité aux récepteurs androgènes, progestérones, et glucocorticoïdes.^{5, 195} Elle est un antagoniste non sélectif du RM et exerce des effets hors cible, tels que le déplacement des androgènes de leur récepteur, l'inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse de testostérone (17 α -hydroxylase et 17-20 desmolase), et augmentation de la conversion de la testostérone en estradiol.^{199, 200} Elle inhibe l'estrone sulfatase et 17 β -HSD (hydroxystéroïde déshydrogénase) de type I, menant à une augmentation en estradiol.²⁰¹ Les conséquences cliniques incluent la gynécomastie, la douleur aux seins, la dysfonction érectile, et des irrégularités menstruelles.^{5, 199, 202} La gynécomastie ou la douleur aux seins peut survenir chez 10% des hommes, mais elle est généralement réversible avec l'arrêt du traitement.²¹ Cette proportion a été rapportée dans l'étude RALES.¹³⁷ À l'inverse, la présence du groupement 9,11-époxyde rend l'éplérénone plus sélective au RM, avec une affinité minimale aux récepteurs androgènes (< 0.1%) et progestérones (< 1%).^{5, 195} Il est estimé que l'éplérénone a une affinité 100 à 1000 fois diminuée aux récepteurs androgènes, progestérones, et glucocorticoïdes.^{196, 197}

Cette différence pourrait potentiellement expliquer une différence d'effet entre les ARM sur le contrôle du glucose, qui a été observée dans quelques études. La spironolactone, et non l'éplérénone, a été associée à une détérioration dans le métabolisme du glucose.^{191, 203-205}

4.3 Utilisation des ARM en clinique

4.3.1 Indications pour l'utilisation des ARM

La spironolactone est indiquée pour l'hyperaldostéronisme primaire, l'hypertension essentielle, l'hypokaliémie, et des conditions œdémateuses telles que l'IC congestive, la cirrhose du foie avec œdème et/ou ascites, et le syndrome néphrotique.^{5, 21} L'éplérénone est indiquée pour l'hypertension essentielle et l'IC.¹⁸⁸ Aussi, les ARM semblent réduire la protéinurie chez les patients avec maladie rénale chronique. L'utilisation dans cette maladie est en cours d'étude.⁵ Finalement, les effets anti-androgènes de la spironolactone, souvent indésirables, peuvent être bénéfiques dans des conditions d'hyperandrogénisme de type SOPK ou hirsutisme. La spironolactone peut donc être utilisée pour traiter ces maladies.³⁴

4.3.2 Utilisation des ARM en IC : critères d'éligibilité pour recevoir un ARM

Les lignes directrices de l'ACCF/AHA recommandent les ARM chez les patients IC avec une FEVG $\leq 35\%$, une classe fonctionnelle NYHA II-IV, et une histoire d'hospitalisation CV ou des niveaux élevés de peptides natriurétiques.²² Ils peuvent être considérés pour des patients après un IM aigu, avec une FEVG $\leq 40\%$, et des symptômes d'IC ou une histoire de diabète.²² Pour des précautions potassiques et rénales, le potassium doit être < 5.0 mmol/L et la eGFR doit être > 30 mL/min/1.73 m². Un suivi étroit doit être fait sur ces variables.²² Les patients débutant les ARM sont souvent déjà traités avec un IECA ou ARA et un β -bloqueur.²²

4.3.3 L'initiation à la thérapie et les ajustements subséquents en IC

La spironolactone est initiée à une dose de 12.5 mg/d et titrée à 25 mg/d, si tolérée.²² L'éplérénone est initiée à une dose de 25 mg/d, et, si tolérée, titrée à 50 mg/d.²² Les doses ont été établies en fonction d'études pharmacologiques et des études cliniques.^{137, 165, 166} Les normes recommandent d'évaluer la kaliémie et la fonction rénale dans deux à trois jours, puis

dans les sept jours, après l'initiation de la thérapie. Dans les trois mois suivants, les mêmes analyses doivent être effectuées à chaque mois.²² En cas d'inquiétude concernant la kaliémie ou une fonction rénale marginale (eGFR 30-49 mL/min/1.73 m²), une posologie « aux deux jours » est suggérée pour la phase initiale du traitement.²² Il est important de comprendre qu'une détérioration de la fonction rénale augmente le risque d'hyperkaliémie.²² L'ARM est discontinuée en cas de potassium > 5.5 mmol/L.²²

4.3.4 Contre-indications pour les ARM

Les ARM sont surtout contre-indiqués chez les patients avec hyperkaliémie (en IC : potassium > 5.0 mmol/L) et/ou insuffisance rénale aiguë ou sévère (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).^{21, 188} Il faut éviter l'administration concomitante de suppléments de potassium, substituts de sel, et aliments riches en potassium (bananes, jus d'orange, prunes, raisins).^{21, 188} Les patients IC diabétiques ont un risque accru d'hyperkaliémie.¹⁸⁸ Un suivi étroit doit être fait avec l'administration concomitante d'IECA et ARA, car ces derniers augmentent aussi les concentrations en potassium.¹⁸⁸ De plus, l'éplérénone, métabolisée par le CYP3A4, est contre-indiquée dans les cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole, itraconazole, nefazodone, telithromycine, clarithromycine, ritonavir, et nelfinavir.¹⁸⁸ Les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent aussi être évités en co-administration car ils augmentent la clairance de l'éplérénone.¹⁸⁸ Enfin, une interaction potentielle existe entre les ARM et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).^{21, 188}

4.3.5 Considérations financières

Les lignes directrices ACCF/AHA ne différencient pas entre l'efficacité des deux ARM. Elles mentionnent uniquement que la différence de sélectivité augmente le risque de gynécomastie.²² Toutefois, une dernière considération doit être prise en compte. Compte tenu du fait que l'éplérénone est un médicament de deuxième génération, les coûts associés sont plus élevés. Par ce fait, l'éplérénone est classifiée comme un médicament d'exception.²⁰⁶

4.4 Des nouveautés dans les ARM : les ARM de troisième génération

Des recherches continues génèrent de nouveaux ARM de troisième génération.²⁰⁷ Parmi celles-ci, la finerénone a atteint des stades avancés de recherche clinique. Elle apporte des bénéfices additionnels qui ne sont pas présents dans les molécules actuellement utilisées. De manière similaire à ses prédécesseurs, cet ARM de troisième génération est un antagoniste compétitif du RM. Une différence clé entre la finerénone et les ARM précédents est le fait que la finerénone n'est pas de nature stéroïdienne.²⁰⁸⁻²¹⁰ Elle est dérivée d'une molécule de classe dihydropyridine et a été transformée en une forme stable sans activité sur le canal calcique de type L.²¹⁰ Par conséquent, elle a une sélectivité supérieure à celle de la spironolactone, et une affinité plus forte que l'éplérénone.²¹⁰ Elle semble être avantageuse au niveau de sa distribution tissulaire, qui est plus importante dans le cœur qu'au niveau du rein.²¹⁰ Son efficacité pourrait donc être exercée via l'inhibition des effets de l'aldostérone au niveau extra-rénal. De plus, des concentrations rénales diminuées améliorent le profil d'innocuité pour les patients avec maladie rénale, qui ont un risque plus important d'hyperkaliémie.^{210, 211} Des études cliniques prometteuses de phases II, telles que ARTS (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study*), ont été effectuées sur des marqueurs de substitution, de type BNP, chez des patients avec IC, diabète, et/ou maladie rénale chronique.²¹²⁻²¹⁶ En 2015, elle a été enregistrée pour une étude de phase III en IC.²⁰⁷

4.5 Lacunes et incertitude concernant les ARM

Nous pouvons observer que, malgré l'efficacité excellente des ARM en IC, les investigateurs cherchent toujours à répondre à certaines lacunes, notamment, les problèmes d'innocuité. Ces risques sont particulièrement inquiétants dans certaines sous-populations fragiles. Ainsi, il est important d'évaluer tous les signaux d'effets potentiellement indésirables. Pour cette classe médicamenteuse, une incertitude est apparue concernant le profil glycémique.

5 Population vulnérable en IC : les patients diabétiques

5.1 Définition et épidémiologie du diabète

Le diabète, maladie métabolique, est caractérisé par un état d'hyperglycémie dû à une atteinte dans la sécrétion ou l'action de l'insuline.²¹⁷ Selon les statistiques canadiennes,²¹⁸ sa prévalence était estimée à 3.4 millions (9.3%) en 2015 et est projetée d'augmenter à 5 millions (12.1%) en 2025. Dans « l'épidémie du diabète mellitus » globale,²¹⁹ en 2015, 415 millions d'adultes étaient atteints, et ce chiffre augmenterait à 642 millions en 2040.²¹⁹ Elle affecte les pays développés et en développement.^{219, 220} La population pédiatrique devient de plus en plus affectée, étant donné l'augmentation dans la prévalence de l'obésité chez les enfants.^{219, 220}

5.2 Les facteurs de risque de diabète

Les raisons de la prévalence croissante de diabète incluent le vieillissement de la population, un mauvais style de vie (mauvaise diète et sédentarité), le développement économique, et l'urbanisation.²¹⁹ Ainsi, les facteurs de risque majeurs incluent un âge plus avancé, une histoire familiale de diabète, des facteurs génétiques (allèles augmentant la susceptibilité au diabète), un excès de poids ou une obésité ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), une obésité abdominale ou centrale, une mauvaise alimentation (haute en glucides et faible en aliments riches en fibres), la sédentarité, le tabagisme, la surconsommation d'alcool, une ethnicité non-caucasienne, et un statut socio-économique défavorable.^{219, 220} Quelques maladies associées à un risque élevé de diabète incluent le syndrome métabolique,^{219, 221} le syndrome de Cushing,²²² et le SOPK.²²³

5.3 Le processus physiopathologique du diabète

5.3.1 La physiologie de l'homéostasie du glucose

Pour mieux décrire la physiopathologie du diabète, nous allons revoir quelques éléments essentiels de l'homéostasie du glucose, qui est importante dans le maintien de la balance énergétique. Le glucose représente une source d'énergie, en participant à la production d'ATP via la glycolyse.¹¹ Les tissus impliqués dans les différents processus énergétiques (Tableau X) incluent le foie, le pancréas, le muscle squelettique, et le tissu adipeux. Ses concentrations

circulantes sont dérivées de l'absorption d'aliments lors d'un repas, ainsi que la gluconéogenèse et la glycogénolyse du foie. Le foie constitue la source principale endogène du glucose.²²⁴ Le glucose est stocké sous forme de glycogène dans le foie et le muscle squelettique, alors que le gras est stocké dans le tissu adipeux.²²⁵

Tableau X. Différents processus énergétiques^{11, 224, 226}

Processus	Définition
Gluconéogenèse	Synthèse de glucose à partir du pyruvate.
Glycogénolyse	Dégradation du glycogène (forme de stockage polymérisée du glucose) : formation de glucose et glucose-6-phosphate à partir du glycogène.
Glycolyse	Dégradation de glucose : formation de pyruvate dans cytosol à partir du glucose avec formation d'ATP.
Glycogénèse	Synthèse de glycogène à partir du glucose.
Lipogenèse	Synthèse de lipides à partir de l'acétyl-CoA.
Lipolyse	Dégradation de lipides en acides gras libres. Implication de la lipase hormonosensible.
Synthèse protéique	Synthèse de protéines.
Protéolyse	Dégradation de protéines.
Cycle de Krebs	Au niveau de la mitochondrie, l'acétyl-CoA, formée du pyruvate, est transformée en citrate. Dans le cycle d'acide citrique, il y a une préparation de précurseurs d'ATP (adénosine diphosphate ADP). La phosphorylation oxydative subséquente génère l'ATP.
Cétogenèse	Formation de corps cétoniques à partir d'actétyl-CoA dans cytosol.

ADP: adénosine diphosphate; ATP: adénosine triphosphate

Les concentrations circulantes de glucose sont contrôlées principalement par deux hormones, l'insuline et le glucagon, qui sont synthétisées dans le pancréas.¹¹ Ce dernier est une glande endocrine et exocrine, dont la masse principale est constituée de lobules (acini) regroupant les cellules exocrines. Celles-ci sécrètent des enzymes digestives vers le petit intestin.¹¹ Les cellules endocrines sont enrobées dans ces globules et regroupées en îlots de Langerhans. Elles existent surtout sous deux types : les cellules β (cellules majoritaires) sécrétant l'insuline, et les cellules α (20% des cellules) sécrétant le glucagon.^{11, 224} Encore une petite proportion des cellules endocrines sécrètent la somatostatine (cellules δ) et le polypeptide pancréatique.¹¹

L'insuline est une hormone polypeptide provenant de la préproinsuline. Cette dernière est clivée en proinsuline, puis en peptides « insuline » et « peptide C » qui sont stockés ensemble

dans des granules de sécrétion.^{5, 11} La relâche d'insuline est stimulée principalement par l'entrée de glucose dans les cellules β via le transporteur de glucose GLUT2 (*glucose transporter 2*).^{11, 227} La génération d'ATP via la glycolyse cause la liaison d'ATP et fermeture des canaux K_{ATP} (canaux potassiques ATP-dépendants), une réduction subséquente de l'efflux des ions de potassium, une dépolarisation membranaire, une entrée de calcium via les canaux voltage dépendants, et fusion des granules sécrétoires avec la membrane plasmique causant la relâche de l'insuline avec le peptide C.^{11, 227} Le canal K_{ATP} est constitué de plusieurs sous-unités, et, parmi celles-ci, le récepteur aux sulfonyles (SUR) est une cible pour le traitement pharmacologique du diabète.²²⁸ L'insuline exerce des effets anaboliques²²⁴ via un récepteur tyrosine kinase.⁵ Elle stimule la recapture du glucose vers les cellules du tissu adipeux et muscle squelettique, la glycolyse, la synthèse de glycogène, la lipogenèse, et la synthèse protéique. À l'inverse, elle inhibe la lipolyse, la protéolyse, et la sécrétion postprandiale du glucagon.^{11, 224} Elle est aussi impliquée dans la survie et la croissance cellulaire.¹¹ Elle stimule la recapture du glucose majoritairement en augmentant la translocation du transporteur GLUT4 vers la membrane cellulaire.¹¹ Ensuite, le glucagon, provenant du proglucagon, exerce des effets contre-régulateurs à l'insuline. Sécrété en état d'hypoglycémie, il stimule la gluconéogenèse, glycogénolyse, et cétogenèse dans le foie.^{11, 224}

Lors d'un repas, les concentrations postprandiales de glucose atteignent des valeurs maximales. Par la suite, elles diminuent progressivement jusqu'à atteindre les concentrations basales à jeun. Pour ceci, l'élévation dans les concentrations de glucose et d'acides aminés après un repas stimule l'insuline, qui communique via la veine portale avec le foie.²²⁴

En plus des concentrations plasmatiques de glucose, d'autres facteurs influencent l'insuline et le glucagon. En effet, les incrétines GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) et GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*) sont sécrétées à partir des cellules L de l'intestin et stimulent aussi la sécrétion d'insuline après un repas.^{11, 224} C'est pour cette raison que l'ingestion d'un repas, stimulant par conséquent les incrétines, cause une augmentation plus significative de l'insuline, comparée à l'injection intraveineuse de glucose.²²⁴ Les incrétines sont rapidement dégradées par les enzymes DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4).²²⁹ Quelques autres stimulateurs d'insuline incluent certains acides aminés comme l'arginine, la leucine, et la

lysine, ainsi que la stimulation parasympathique vagale.²²⁴ La sécrétion d'insuline est accompagnée de la sécrétion d'amyline. Ce peptide est impliqué dans l'inhibition de la sécrétion postprandiale du glucagon, le ralentissement de la vidange gastrique, et la diminution dans la prise alimentaire et le poids corporel.²²⁴ Concernant le glucagon, sa sécrétion est augmentée par l'épinéphrine et la stimulation parasympathique vagale. Par contre, sa relâche diminue en hyperglycémie ou avec la somatostatine.¹¹ Un autre facteur contrôlant les concentrations de glucose est le SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*), qui stimule la réabsorption du glucose filtré au niveau du tubule proximal du néphron.²²⁷ Finalement, le cortisol mobilise les substrats énergétiques endogènes de glucose, acides gras libres, et acides aminés²³⁰ en stimulant des processus cataboliques comme la gluconéogenèse, la protéolyse, et la lipolyse.^{5, 11}

Le tissu adipeux participe aussi à l'homéostasie énergétique, en sécrétant, notamment, les « adipocytokines ». ²³¹ Par exemple, la leptine stimule des voies anorexigènes.^{231, 232} L'hormone opposant la leptine est la ghréline, un peptide sécrété par l'estomac qui stimule l'appétit.²³² Une autre adipocytokine importante est l'adiponectine, impliquée dans la sensibilisation des tissus aux actions de l'insuline.²³¹ Ses concentrations diminuent dans certaines pathologies, telles que l'obésité et le diabète,^{231, 233} et ont une corrélation inverse avec l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, et l'athérosclérose.²³³

5.3.2 L'homéostasie du glucose en condition pathologique

5.3.2. i. Le diabète de type I

Le diabète de type I est un désordre de nature auto-immune (lymphocytes T), caractérisé par la destruction des cellules β pancréatiques,^{11, 224, 225, 234} causant une déficience en insuline.^{5, 224} Il représente moins de 5% à 10%⁵ des cas de diabète, et est souvent diagnostiqué chez les enfants,¹¹ mais peut se présenter aussi chez les adultes.²³⁴ La composante génétique est importante, mais les facteurs environnementaux influencent aussi la maladie.⁵ Il semble que la présence de deux ou plus autoanticorps est un prédicteur presque certain d'hyperglycémie et diabète clinique.²³⁵ Il est probable que la réponse auto-immune est initiée lors de l'exposition à

des virus ou autres agents environnementaux.⁵ Tous les patients sont traités avec l'insuline.²²⁵ Le diabète de type I ne sera pas discuté dans cette thèse.

5.3.2. ii. Le diabète de type II

Le diabète d'intérêt pour cette thèse est le diabète de type II, représentant environ 90% des cas de diabète.²¹⁹ Il est précédé par un état prédiabétique^{5, 234} et souvent associé à l'obésité chez l'adulte,¹¹ avec 80% des patients étant obèses.⁵ Il est caractérisé par des anomalies de l'action postprandiale des cellules β pancréatiques. Une dysfonction dans la sécrétion d'insuline est observée, reliée, entre autres, à l'inflammation, le stress métabolique, et des facteurs génétiques.^{224, 234, 235} Ce dérèglement est surtout important suite à un repas ou une charge de glucose.¹¹ Malgré le fait que l'apoptose des cellules β et réduction de leur masse est caractéristique d'un diabète de type I, ces événements se produisent aussi progressivement dans le diabète de type II.^{5, 11, 224, 234}

La résistance à l'insuline est une composante importante de la physiopathologie du diabète de type II.^{224, 234, 235} La sensibilité à l'insuline est le niveau de clairance de glucose sanguin en réponse à une dose particulière d'insuline.⁵ La résistance à l'insuline est caractérisée par le fait qu'une plus grande quantité d'insuline est nécessaire pour atteindre des niveaux normaux de glucose.²³⁶ Elle mène à un dérèglement de la tolérance au glucose²³⁶ et précède le début de la maladie par plusieurs années.^{11, 225} Plus spécifiquement, la relâche inadéquate d'insuline du pancréas après l'ingestion d'un repas et la résistance périphérique à l'insuline causent une augmentation excessive des concentrations plasmatiques de glucose. Ceci déclenche une réponse compensatrice du pancréas : une sécrétion augmentée d'insuline.^{11, 225} Initialement, l'hyperinsulinémie réussit à compenser le débalancement pathologique. Or, une période de baisse progressive de l'expression des récepteurs d'insuline mène à une sensibilisation réduite des tissus à l'action de l'insuline.¹¹ Ce déclin est suivi d'un épuisement des cellules β pancréatiques, ce qui diminue subséquemment les niveaux d'insuline¹¹ et résulte en une augmentation des concentrations de glucose.²²⁵ L'action de l'insuline est insuffisante pour maintenir des concentrations normales de glucose plasmatique.⁵

5.3.2. iii. Autres types de diabète

Il existe plusieurs autres types de diabète : le diabète gestationnel, les désordres monogéniques, les maladies exocrines du pancréas, le diabète induit par des infections, et le diabète induit par des médicaments ou substances chimiques.^{5, 235}

5.4 Les complications du diabète

Le diabète cause de multiples complications pouvant mettre la vie en danger. Premièrement, l'état hyperglycémique-hyperosmolaire⁵ est une condition sévère d'hyperglycémie, hyperosmolarité, déshydratation, et absence de corps cétoniques, et peut mener au coma.¹¹ Ensuite, l'acidocétose diabétique^{5, 237} est caractérisée par une élévation excessive de corps cétoniques, qui, à pH physiologique, se dissocient et relâchent des ions d'hydrogène H⁺ (sauf pour l'acétone), causant l'acidose métabolique.¹¹ Ceci se produit car la déficience en insuline et l'augmentation des voies de contre-régulation causent une augmentation d'acides gras libres via l'activité augmentée de la lipase hormonosensible. La ré-estérification des acides gras libres est diminuée, et ils sont convertis en corps cétoniques dans le foie.^{11, 237}

Les complications chroniques affectent les vaisseaux, les nerfs périphériques, la peau, et les yeux.^{5, 11} Les complications microvasculaires incluent la rétinopathie (risque de maculopathie et cécité), la néphropathie (avec microalbuminurie menant à la protéinurie) et la neuropathie. Ces tissus sont étroitement exposés aux concentrations plasmatiques de glucose, n'étant pas dépendants de l'insuline. Ainsi, l'excès en glucose génère des dommages au niveau endothélial, le stress oxydatif, et la production de sorbitol et de produits finaux de glycation avancée.²³⁸ L'augmentation dans les ROS et la diminution de la biodisponibilité du NO engendrent la dysfonction endothéliale. Les complications macrovasculaires sont reliées à l'athérosclérose et incluent l'IM et l'ACV.⁵ Une cause importante de décès en diabète est la maladie CV, et le diabète constitue un facteur indépendant pour le développement de maladies CV.²³⁹ Des mécanismes de toxicité similaires sont impliqués dans les complications macrovasculaires. L'atteinte de la fonction plaquettaire cause un état pro-thrombotique.^{239, 240}

5.5 Le diagnostic du diabète

5.5.1 Les biomarqueurs glycémiques

De nombreux biomarqueurs permettant d'évaluer la tolérance au glucose sont utilisés en clinique et/ou en recherche.^{5, 11, 230, 236, 241-256} Le glucose plasmatique à jeun fait partie des tests diagnostiques standards de diabète.^{5, 217, 235, 257} Par contre, chaque individu a des fluctuations biologiques dans ces concentrations, et cette mesure indique l'état glycémique du patient pendant une journée ou un moment précis.^{243, 244, 257} C'est pour ceci qu'il est nécessaire d'effectuer plusieurs mesures pour établir un diagnostic. Toutefois, il peut être utile de connaître les concentrations de glucose à un moment spécifique. Au contraire, l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est un marqueur de contrôle de glucose à long terme,²³⁶ avec une valeur diagnostique solide.²⁴³ Dans la circulation, les molécules de glucose s'attachent de manière non-enzymatique et spontanée à l'hémoglobine des érythrocytes, dans l'action nommée la « glycation ».²⁴⁴ Les niveaux d'HbA_{1c} représentent les concentrations moyennes de glucose plasmatique sur une durée de deux à trois mois, car cette durée est la demi-vie de l'hémoglobine.²⁴⁴ L'HbA_{1c} est aussi un marqueur pronostique,²³⁶ puisque son augmentation corrèle avec les complications du diabète, notamment, les maladies CV.^{243, 244} D'autres biomarqueurs de glucose sont présentés dans l'Annexe 1.

5.5.2 Les symptômes d'hyperglycémie

Cliniquement, les symptômes d'hyperglycémie significative incluent la polyurie (miction excessive), la polydypsie (soif excessive due à une déshydratation), la polyphagie (faim excessive induite par le manque de glucose intracellulaire), et la vision brouillée.^{11, 258} L'accumulation de glucose sanguin cause une hyperosmolarité et perte de glucose dans l'urine. La polyurie s'accompagne d'une perte d'eau et de sodium. Des corps cétoniques peuvent aussi être sécrétés dans l'urine.¹¹ Étant donné que les cellules ne réussissent pas à utiliser efficacement le glucose comme substrat énergétique, elles ont recours à la lipolyse et la protéolyse pour combler à leurs demandes énergétiques.¹¹

5.5.3 Le diagnostic du diabète de type II selon les lignes directrices cliniques

Les lignes directrices de l'*American Diabetes Association* recommandent de mesurer le glucose plasmatique à jeun, le glucose plasmatique après deux heures du test oral de tolérance au glucose (75 g), ou l'HbA_{1c}, afin d'établir un diagnostic de diabète (Tableau XI).²³⁵ Les normes canadiennes utilisent les mêmes biomarqueurs.²¹⁷ Le glucose à 2-heures semble détecter plus d'individus diabétiques. L'HbA_{1c} peut avoir une plus petite sensibilité, des coûts plus élevés, et une disponibilité diminuée dans certaines régions. Par contre, elle subit moins de variations journalières, possède une bonne stabilité pré-analytique et est pratique (état à jeun non requis). Toutefois, sa mesure peut s'avérer problématique en cas d'anomalies de l'hémoglobine, tels que des hémoglobinopathies, l'anémie falciforme (cycle cellulaire augmenté), la grossesse, l'hémodialyse, l'hémorragie ou transfusion récente, ou la thérapie avec érythropoïétine.²³⁵ Pour confirmer le diagnostic de diabète, un deuxième test doit être effectué. En cas de valeurs proches du seuil, le patient est suivi dans les trois à six mois subséquents.²³⁵

Tableau XI. Les critères de diagnostic du diabète^{217, 235}

Critères de diagnostic de diabète	Prédiabète	Diabète
HbA _{1c} (Mesurée selon une méthode certifiée et standardisée)	5.7-6.4 %**	≥ 6.5%
Glucose plasmatique à jeun (8 heures à jeun)	5.6-6.9 mmol/L**	≥ 7.0 mmol/L
Glucose plasmatique 2-heures durant un test oral de tolérance au glucose*	7.8-11.0 mmol/L	≥ 11.1 mmol/L
Glucose plasmatique spontanée avec symptômes ou crise d'hyperglycémie		≥ 11.1 mmol/L

HbA_{1c}: hémoglobine glyquée

*Après 8 à 10 heures à jeun, les concentrations sanguines de glucose sont collectées à 0, 30, 60 et 120 minutes après l'administration orale de 75 g de glucose. Vérifie la tolérance au glucose (et non la résistance à l'insuline).

**Les seuils de prédiabète sont différents dans les normes canadiennes :

HbA_{1c} : 6.0-6.4% ; Glucose plasmatique à jeun : 6.1-6.9 mmol/L.

Ces biomarqueurs peuvent diagnostiquer l'état prédiabétique, caractérisé par des niveaux de glucose inférieures aux seuils diagnostiques de diabète, mais supérieures aux valeurs normales. Les seuils établis dans les normes canadiennes sont légèrement différents des seuils américains (Tableau XI).²¹⁷ Les patients ont une anomalie de glucose à jeun, une intolérance au glucose, et/ou des niveaux augmentés d'HbA_{1c}.^{234, 235, 259} Le glucose à jeun indique une

anomalie de la glycémie à jeun, le test oral de tolérance au glucose identifie une intolérance au glucose, et l'HbA_{1c} détecte un état général de prédiabète.^{217, 235} L'anomalie de glucose à jeun consiste surtout d'une résistance hépatique à l'insuline, alors que l'intolérance au glucose constitue plus une résistance musculaire à l'insuline. Dans les deux cas, la sécrétion d'insuline suite à une charge de glucose est réduite, mais elle continue d'être insuffisante dans les phases subséquentes chez les patients avec intolérance au glucose.^{260, 261} Les deux anomalies peuvent être présentes²⁶¹ et indiquent l'état prédiabétique.²⁶¹ Il est estimé qu'environ 70% de ces patients vont éventuellement développer le diabète.²⁶² L'état prédiabétique est aussi associé à l'obésité (surtout viscérale/abdominale), la dyslipidémie, et l'hypertension. Il augmente non seulement le risque de diabète, mais aussi de maladies CV.²³⁵ L'augmentation en HbA_{1c} est associée à une élévation disproportionnée du risque de diabète.²³⁵ Il faut aussi mentionner qu'étant donné que l'hyperglycémie se développe graduellement, le patient ne ressent pas les symptômes dès le début de la maladie. Malheureusement, le diabète de type II est souvent sous-diagnostiqué, alors que les risques de complications augmentent dans les années de sous-diagnostic.²³⁵

5.6 Le traitement du diabète de type II

5.6.1 Les cibles glycémiques dans le traitement du diabète du type II

Des cibles glycémiques guident le choix de la thérapie. Le contrôle de la glycémie est associé à un risque réduit de complications microvasculaires et CV.²⁶³ Classiquement, les lignes directrices recommandent de cibler une HbA_{1c} < 7%. Cependant, une approche plus stricte (HbA_{1c} < 6.5%) ou plus souple (HbA_{1c} < 8%) peut être adoptée en fonction des caractéristiques des patients.²⁶⁴ Une stratégie plus stricte est appropriée lorsque le patient est nouvellement diagnostiqué, a une longue espérance de vie, peu de comorbidités ou de complications vasculaires, et une motivation avec un système de support. Le risque d'hypoglycémie ou d'autres effets indésirables des médicaments doit être minimale. À l'opposé, si ces variables sont inversées (maladie de longue durée, faible espérance de vie, de multiples comorbidités et complications, des risques d'effets indésirables, et un manque de motivation), la cible glycémique doit être plus souple.²⁶⁴ Dans les recommandations canadiennes, ce deuxième cas est encore plus flexibles, avec des valeurs d'HbA_{1c} entre 7.1% et 8.5%.²⁶³

5.6.2 La thérapie du diabète de type II

Pour commencer le traitement du patient diabétique, une composante importante de la thérapie est la modification du style de vie. Ceci est relié à l'amélioration dans l'alimentation et l'activité physique, l'arrêt du tabagisme, et un suivi psychosocial.²⁶⁵ Ensuite, de nombreuses options pharmacologiques sont disponibles (Tableau XII). Les patients avec diabète de type II sont traités avec des hypoglycémifiants oraux, et sont initiés à l'insuline injectable seulement en cas de progression de la maladie avec perte de contrôle de la glycémie. Le médicament en première ligne de traitement est la metformine, faisant partie de la classe pharmacologique nommée « biguanide ».²⁶⁶ Elle est prescrite en monothérapie lorsque l'HbA_{1c} est < 9%. Si la cible glycémique d'HbA_{1c} n'est pas atteinte après trois mois de traitement, un deuxième agent hypoglycémifiant oral peut être ajouté, en bithérapie.²⁶⁶ Le choix du deuxième agent va dépendre des caractéristiques du médicament et du patient. Par exemple, s'il y a présence de maladie CV athérosclérotique, le deuxième médicament choisi sera un agent ayant démontré un effet de réduction d'événements CV ou mortalité CV.²⁶⁶ La valeur d'HbA_{1c} est évaluée dans les trois mois suivant le début de la bithérapie, et, si la cible glycémique n'est pas atteinte, il faut passer à une trithérapie, composée toujours de la metformine, et de deux autres médicaments.²⁶⁶ La bithérapie et trithérapie peuvent être initiées chez un patient nouvellement diagnostiqué si ses valeurs d'HbA_{1c} sont très élevées ($\geq 9\%$ et $\geq 10\%$, respectivement).²⁶⁶

Après trois mois, en cas d'échec thérapeutique, il faut utiliser une thérapie combinée injectable d'insuline. Différents types d'injection sont disponibles. Au début, le patient commence avec de l'insuline basale, donnée en combinaison avec la metformine, avec ou sans autres hypoglycémifiants oraux.²⁶⁶ Si les niveaux d'HbA_{1c} ne sont toujours pas contrôlés, plusieurs possibilités existent : une injection rapide d'insuline avant le plus grand repas de la journée, l'ajout d'un agoniste du récepteur GLP-1, ou le changement à une préparation d'insuline prémélangée deux fois par jour.²⁶⁶ Enfin, en cas d'échec, le traitement d'insuline peut devenir « basal-bolus », avec deux ou plus injections d'insuline après les repas. Alternativement, il est possible d'administrer l'insuline prémélangée trois fois par jours.²⁶⁶

À part le traitement pharmacologique, il existe des « chirurgies métaboliques », incluant les gastrectomies partielles et chirurgies bariatriques. Ces dernières sont hautement efficaces.²⁶⁷

Tableau XII. Thérapies pharmacologiques disponibles pour traiter le diabète^{5, 266, 268}

Classes	Mécanismes d'action	Considérations
Hypoglycémiant oraux de première ligne		
Biguanides Metformine	Active la kinase dépendante de la protéine AMP (AMPK). Ceci cause surtout une réduction de la gluconéogenèse, et, ainsi, la production hépatique de glucose. Elle exerce plusieurs autres effets qui sont moins clairement établis.	Médicament hautement efficace. Bonne innocuité. Coûts : peu coûteux. Bénéfices potentiels cardiaques (diminution des complications CV, IM chez les patients obèses). Contre-indiquée pour eGFR < 30 mL/min/1.73m ² .
Hypoglycémiant oraux de deuxième ligne		
Sulfonylurées (<i>sécrétagogues d'insuline</i>) Glyburide Glipizide Gliclazide Gliclazide à libération modifiée Glimépiride	Se lie à récepteur SUR sur le complexe du canal K _{ATP} des cellules β pancréatiques et inhibe le canal. La fermeture des canaux K _{ATP} dépoliarise la membrane cellulaire et mène à la sécrétion d'insuline.	Hypoglycémie possible (risque modéré). Prise de poids possible. Gliclazide préférable à la glyburide car un risque plus faible d'hypoglycémie, événements CV, et mortalité.
Méglitinides (<i>sécrétagogues d'insuline</i>) Répaglinide Natéglinide	Structure non reliée à sulfonylurée, mais bloquent aussi les canaux K _{ATP} sur cellules β pancréatiques, et ainsi augmentent la sécrétion d'insuline.	Réduction surtout de la glycémie postprandiale. Risque minimal/modéré d'hypoglycémie. Prise de poids possible.
Inhibiteurs DPP-4 Sitagliptine Saxagliptine Alogliptine Linagliptine	Inhibent l'activité de DPP-4, et ainsi augmentent les concentrations postprandiales en incrétines (GLP-1, GIP). Ceci augmente la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante (et diminue la sécrétion de glucagon).	Effet neutre CV. Précautions pour les patients avec IC considérant la saxagliptine ou alogliptine, étant donné certaines associations entre ces agents et l'IC.
Thiazolidinediones Pioglitazone Rosiglitazone	Activent le récepteur nucléaire PPAR-γ (sont des ligands synthétiques des récepteurs PPAR-γ). Ils augmentent surtout la sensibilité à l'insuline, avec augmentation significative de la recapture de glucose. Effet surtout au niveau du muscle squelettique et tissu adipeux.	Associés avec la rétention liquidienne, l'œdème, et l'IC congestive. Controverse : association rosiglitazone et IM. Prise de poids possible.
Inhibiteurs SGLT2 Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine Ertugliflozine	Inhibe SGLT2 dans le néphron proximal, ce qui bloque la réabsorption de glucose dans le rein, et augmente l'élimination de glucose dans l'urine, menant à la glycosurie.	Canagliflozine et empagliflozine associées avec une réduction dans la progression de néphropathie et d'IC chez les patients avec maladies CV. Précaution lors de dysfonction rénale et contre-indications si la eGFR est trop diminuée. Précaution lors d'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

		Perte de poids possible.
Inhibiteurs α-glucosidase Acarbose Miglitol*	Inhibent l'enzyme α -glucosidase intestinale, ce qui ralentit l'absorption intestinale de disaccharides, dextrine, et amidon. La digestion et l'absorption intestinale de glucose est ralentie.	Effets indésirables gastro-intestinaux fréquents.
Injections		
Agonistes des récepteurs GLP-1 <i>Courte durée :</i> Exénatide, lixisénatide <i>Longue durée :</i> Liraglutide, dulaglutide, Exénatide à libération prolongée Sémaglutide	Activent les récepteurs GLP-1, ce qui augmente la synthèse et l'exocytose de l'insuline, et diminue la sécrétion du glucagon, de manière glucose-dépendante (après un repas). Ils ralentissent la digestion, et réduisent l'appétit (augmentation de satiété).	Réduction en HbA _{1c} moins significative avec les agents de courte durée. Liraglutide est associé à une diminution de mortalité CV. Perte de poids possible.
Mimétiques d'amyline Pramlintide*	Activent les récepteurs d'amyline (amyline : peptide sécrété avec l'insuline), ce qui diminue la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique, et augmente la satiété.	Effets adverses communs : nausée et hypoglycémie. Perte de poids possible.
Insuline Humaine ou analogues -Basale : <i>Action intermédiaire ou longue</i> -Bolus (prandial) : <i>Action rapide ou courte</i> -Prémélangées	Active les récepteurs d'insuline, ce qui augmente l'élimination du glucose et diminue la production hépatique de glucose. Aussi, action d'insuline sur les acides gras et les acides aminés. Diminution de la cétogenèse.	Risque significatif d'hypoglycémie. Prise de poids possible. Réduction potentiellement plus significative d'HbA _{1c} . Différentes formulations et posologies.

*Pas disponible au Canada

AMP: adénosine monophosphate; CV: cardiovasculaire; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GLP-1: glucagon-like peptide; IC: insuffisance cardiaque; IM: infarctus du myocarde; PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ ; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2

D'après la description des médicaments et des lignes directrices de traitement, il est évident qu'en clinique, l'algorithme de traitement du diabète doit être ajusté en fonction des caractéristiques des patients.^{266, 268} Les patients avec des caractéristiques ou comorbidités particulières font partie de sous-populations spéciales. Parmi ces dernières, il existe une sous-population constituée de patients atteints de diabète et d'IC. Leur pronostic est différent, et leur traitement est plus complexe.²⁶⁹ Nous allons aborder ce sujet dans la prochaine section.

5.7 Sous-population : patients diabétiques avec IC

5.7.1 L'épidémiologie de la présence concomitante d'IC et diabète

Il est estimé que jusqu'à 50% des patients diabétiques peuvent développer l'IC.²⁶⁹ Le diabète est associé à une haute prévalence d'ICFEr et ICFEp.²⁷⁰ L'incidence d'IC peut être deux à quatre fois plus élevée chez les patients diabétiques que dans la population générale.²⁷⁰ Même l'état prédiabétique est associé à un risque d'IC.²⁷¹ Le diabète est un facteur de risque d'IC particulièrement important chez les femmes, car il semble augmenter de trois fois le risque de développement de l'IC chez cette population.²² Également, les concentrations en HbA_{1c} constituent un prédicteur important de l'incidence d'IC, où une valeur > 10.5% peut augmenter le risque de diabète jusqu'à quatre fois, en comparaison à une valeur < 6.5%.²²

Du point de vue de l'IC, la prévalence de prédiabète et diabète est élevée, calculée entre 25% et 40%.^{271, 272} Aussi, on considère que le tiers des patients hospitalisés pour l'IC sans un diagnostic de diabète sont dans un état prédiabétique.²⁷¹ D'ailleurs, quelques facteurs spécifiques des patients IC ont été associés avec un risque de diabète, incluant le niveau de sévérité de l'IC²⁷³⁻²⁷⁵ et un âge plus jeune.^{276, 277} La présence de prédiabète ou diabète est un prédicteur de pronostic.²⁷¹ En effet, cette sous-population de patients est fragile et a un risque augmenté de morbidité, surtout hospitalisation pour l'IC, et de mortalité.^{270, 271} La présence de diabète en IC est associée avec des issues cliniques défavorables.²² Toutefois, les bénéfices absolus des médicaments contre l'IC peuvent être plus importants chez les patients IC diabétiques que les patients IC sans diabète.²⁷⁰

5.7.2 La relation entre l'IC et le diabète : mécanismes physiopathologiques

L'IC et le diabète ont été appelés des maladies « bidirectionnelles ».²⁷² En diabète, l'IC peut se développer de façon indépendante de maladies ischémiques coronariennes, maladies valvulaires, ou autres facteurs de risque CV. Dans ce cas, la cause principale de l'IC est la cardiomyopathie diabétique.^{186, 270, 271} Des dysfonctions systoliques et diastoliques asymptomatiques peuvent se présenter de manière indépendante.²⁷⁰ Au niveau mécanistique, le cœur diabétique subit un remodelage, observé comme étant concentrique ventriculaire.

L'hypertrophie serait due à des dépôts de triglycérides et de collagène. L'hyperinsulinémie elle-même prédispose à l'hypertrophie du myocarde.²⁷¹ Parmi les changements fonctionnels, il a été observé que le diabète est caractérisé par des dérèglements dans la régulation d'ions Ca^{2+} dans le cardiomyocyte, avec une surcharge de Ca^{2+} cytosolique déstabilisant la relaxation.¹⁸⁶

Les dommages microvasculaires semblent être centraux dans la cascade pathologique. Ils sont surtout déclenchés par les produits terminaux de glycation,^{186, 271} provenant de protéines ou lipides. Ces derniers deviennent liés au récepteur aux produits terminaux de glycation, qui fait partie de la famille de globulines immunes et déclenche des cascades d'inflammation, apoptose, fibrose, et infiltration cellulaire immune.²⁷¹ Les produits terminaux de glycation sont associés à la rigidité myocardique et la déposition de collagène.²⁷¹ Aussi, les capillaires subissent des microanévrismes.¹⁸⁶ Quelques autres dérèglements incluent la dysfonction endothéliale via une production diminuée de NO, ainsi qu'une hypoperfusion menant à l'ischémie et la nécrose.¹⁸⁶ Dernièrement, les complications microvasculaires en diabète incluent la néphropathie. Par conséquent, en IC décompensée, la néphropathie diabétique peut aggraver la dysfonction rénale.¹⁸⁶

Aussi, la lipotoxicité affecte le métabolisme énergétique du cœur.^{186, 271} L'obésité, souvent présente en diabète, génère un excès de réserve énergétique qui ne peut être efficacement stockée.²⁷¹ Parallèlement, la résistance à l'insuline diminue l'expression des transporteurs de glucose et la recapture de glucose, et augmente la relâche d'acides gras libres.¹⁸⁶ L'excès en glucose et acides gras libres dans la circulation induit des dépôts lipidiques dans les tissus extra-adipeux, tels que le cœur. Celui-ci est incapable de prendre en charge autant de lipides, et ils s'accumulent et créent des dommages tissulaires et l'inflammation.²⁷¹ De plus, les acides gras libres activent le PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*), qui favorise l'oxydation des acides gras libres via la stimulation de la transcriptions de gènes codant pour ce processus.¹⁸⁶ Ce changement, avec la résistance à l'insuline, perturbe l'utilisation de glucose comme substrat énergétique pour le cœur, et le métabolisme préféré devient l'oxydation d'acides gras. Ceci est un marqueur d'un cœur diabétique.^{186, 271} Or, l'oxydation d'acides gras libres requière plus d'oxygène et l'augmentation disproportionnée de ce mécanisme diminue l'efficacité du cœur.¹⁸⁶ D'ailleurs, les quantités d'acides gras libres sont

tellement augmentées que la capacité de leur oxydation devient aussi saturée, et des dépôts lipidiques de triglycérides se forment au niveau du péricarde et myocarde. Ces formations génèrent des lipides intermédiaires toxiques, incluant les céramides et le diacylglycérol, qui causent le stress oxydatif et l'apoptose.¹⁸⁶ Également, étant donné que la réserve énergétique excède la demande, le métabolisme énergétique devient inefficace, avec des pertes sous forme de chaleur et fuites de protons mitochondriaux. Les fuites d'électrons mènent à une augmentation en ROS.²⁷¹ De façon similaire au surplus en glycation, la surabondance de lipides induit la sécrétion de cytokines inflammatoires et l'infiltration de macrophages.¹⁸⁶

Il faut se rappeler qu'en IC, le changement dans le métabolisme du cœur est l'inverse du cœur diabétique : le substrat énergétique de préférence devient le glucose,²⁷¹ afin d'augmenter la production d'ATP versus l'oxygène disponible et améliorer l'efficacité.¹⁸⁶ Or, l'action compensatrice adrénérergique peut augmenter la lipolyse et les concentrations en acides gras libres. Avec la détérioration de la maladie, le métabolisme peut se réorienter vers celui d'un cœur diabétique, avec présence de résistance à l'insuline.¹⁸⁶ Encore une fois, la résistance à l'insuline perturbe l'utilisation énergétique et empire la dysfonction cardiaque.²⁷¹ Cet ensemble de conditions va aussi mener à des dysfonctions et découplages mitochondriaux, avec diminution de l'efficacité cardiaque.¹⁸⁶ À part l'effet sur le cœur en IC, le stress métabolique et l'activation chronique sympathique peuvent aussi être responsables de la présence de résistance périphérique à l'insuline dans cette maladie.²⁷¹

Finalement, il faut constater que les systèmes neurohormonaux activés en IC, tels que le SNS et le SRAA, sont aussi activés en diabète. Ainsi, comme en IC, le SRAA induit en diabète la synthèse élevée de collagène avec fibrose, apoptose, stress oxydatif, et inflammation.¹⁸⁶

5.7.3 Les médicaments antidiabétiques chez les patients IC

La présence de ces deux comorbidités influence le choix des médicaments antidiabétiques et agents utilisés pour traiter l'IC. Concernant le contrôle de la glycémie, chez les patients IC diabétiques, la relation entre les niveaux d'HbA_{1c} et la mortalité suit une courbe sous forme de « U ».²² Le risque de mortalité est faible lorsque le contrôle de la glycémie est modéré, avec la valeur d'HbA_{1c} entre 7.1% et 7.8%. Au contraire, le risque augmente lorsque les niveaux

d'HbA_{1c} sont très bas ou très élevés.^{22, 272} Ainsi, la thérapie de ces patients reste controversée. Il semble ne pas être souhaitable d'utiliser plusieurs agents hypoglycémiant.²²

La metformine peut être administrée chez les patients avec IC stable et diabète de type II, si la eGFR est > 30 mL/min/1.73m².^{269, 270} Par contre, elle doit être évitée si le patient est hospitalisé ou dans un état instable d'IC.²⁶⁹ Ensuite, il est clairement établi que les thiazolidinediones sont associées à la rétention liquidienne et un risque d'évènements reliés à l'IC, et, ainsi, sont contre-indiquées chez les patients IC symptomatiques^{269, 270} (classe fonctionnelle NYHA II à IV²²). Le risque d'IC a aussi été observé avec l'utilisation des inhibiteurs DPP-4. Cependant, les études sur cette classe ont généré des données contradictoires. Certaines ont trouvé une association entre ces agents et l'IC, alors que dans d'autres études, l'effet était neutre.²⁶⁹ Par ce fait, les agences nord-américaines ont lancé une mise en garde pour ces médicaments et l'IC (saxagliptine et alogliptine). À l'opposé, des données très intéressantes sont apparues concernant les inhibiteurs SGLT2.²⁶⁹ Une réduction significative d'hospitalisation pour l'IC avec ces médicaments était démontrée chez les patients diabétiques.²⁷⁸ De nouvelles études évaluent si ces médicaments ont des bénéfices cardiaques cliniques chez les patients IC, indépendamment de leur statut glycémique.^{269, 270}

5.7.4 Les médicaments pour l'IC et ceux influençant le contrôle du glucose

En ce qui concerne les médicaments pour traiter l'IC, il est à savoir que les patients IC avec diabète ont un risque plus élevé d'hyperkaliémie et dysfonction rénale, associées aux inhibiteurs du SRAA.²⁷⁰ Aussi, certains médicaments contre l'IC sont associés à des effets favorables ou défavorables sur le contrôle du glucose. Les diurétiques et les β -bloqueurs sont connus comme ayant des effets défavorables sur le contrôle de la glycémie.²⁷⁹ Cependant, parmi les trois β -bloqueurs recommandés en IC, le carvedilol peut être le médicament de choix, car il semble avoir un meilleur profil glycémique.²⁷⁰ Au contraire, les IECA et ARA semblent avoir des bénéfices au niveau du contrôle du glucose.²⁷⁹⁻²⁸¹ En effet, certains résultats suggèrent qu'ils pourraient être associés à une amélioration du métabolisme du glucose. Par exemple, une étude randomisée contrôlée avait démontré une diminution des niveaux de glucose avec le candésartan chez les patients IC traités avec un IECA et β -

bloqueur. L'effet était plus significatif chez les patients avec des concentrations de glucose plus élevées.²⁸² Aussi, la digoxine a été associée à un risque de développement du diabète.^{276, 277} Puis, l'association avec un risque de diabète était observée avec une autre classe pharmacologique, non spécifique à l'IC, mais utilisée parfois chez les patients IC pour d'autres comorbidités : les corticostéroïdes.²⁸³

Une dernière classe importante, les ARM, ont été évalués pour leurs effets glycémiques dans plusieurs études, et certaines d'entre elles ont observé un effet nuisible sur le contrôle du glucose.^{191, 203} Étant donné l'importance de cette classe pharmacologique, nous allons aborder ce sujet dans la prochaine section.

5.8 L'impact des ARM sur l'homéostasie du glucose

5.8.1 Des données suggérant que la spironolactone exerce un effet négatif sur la glycémie

Dans plusieurs études, l'utilisation d'ARM était associée à un effet indésirable sur l'homéostasie du glucose. Cette association était seulement présente avec l'une des deux molécules : la spironolactone.^{191, 203-205} Ainsi, une hypothèse a été émise : en plus des effets hors cible sur les hormones sexuelles, la spironolactone pourrait jouer un rôle néfaste sur le contrôle du glucose. Les observations étaient faites surtout sur les biomarqueurs de contrôle de glucose, tels que l'HbA_{1c}. La spironolactone augmentait les concentrations en HbA_{1c} d'environ 0.2% à 0.3%.^{191, 203-205} Ces études étaient effectuées sur différentes populations : des patients diabétiques²⁰³⁻²⁰⁵ et des patients avec IC.¹⁹¹ Pour notre groupe de recherche, l'étude en IC de Yamaji et al. était particulièrement intéressante, car elle comparait directement pendant quatre mois la spironolactone (25 mg/d) à l'éplérénone (50 mg/d) sous conditions randomisées contrôlées.¹⁹¹ L'HbA_{1c} augmentait significativement dans le groupe traité avec la spironolactone (5.61 ± 0.1 à 5.8 ± 0.1 ; $p < 0.0001$). Ce marqueur n'augmentait pas chez les patients traités avec l'éplérénone.¹⁹¹ L'effet neutre de l'éplérénone sur la glycémie a aussi été observé dans des sous-études de EPHEBUS²⁸⁴ et EMPHASIS.²⁷⁷ Évidemment, les résultats de ces quelques études hétérogènes, de taille moyenne, sont non concluants.

5.8.2 Conséquences cliniques des effets glycémiques

Rappelons-nous que l'état prédiabétique et le diabète sont des comorbidités fréquentes en IC et associés à un mauvais pronostic.^{285, 286} De plus, la détérioration dans le contrôle de la glycémie se traduit par une augmentation de risques d'évènements cliniques. En effet, une augmentation de 1% d'HbA_{1c} chez les patients diabétiques est associée à une augmentation de 15% du risque de mortalité de toute cause, et de 25% de mortalité CV.²⁸⁷ Chez les patients IC, les concentrations en HbA_{1c} sont considérées comme un facteur de risque indépendant d'hospitalisation pour l'IC, mortalité CV, et mortalité de toute cause.²⁸⁶ Si la spironolactone exerce réellement un effet négatif sur l'homéostasie du glucose, alors cet effet indésirable pourrait contrer l'effet bénéfique cardiaque du médicament. Étant donné le manque de connaissances à ce sujet, cette question constitue en quelque sorte un besoin médical non-comblé et nécessite une investigation détaillée.

5.8.3 Les mécanismes potentiels

Plusieurs mécanismes ont été proposés dans la littérature pour expliquer l'effet potentiel sur la glycémie. Premièrement, l'antagonisme non sélectif de la spironolactone sur le récepteur aux glucocorticoïdes figure comme une hypothèse probable pour les perturbations glycémiques. L'inhibition hors cible du récepteur aux glucocorticoïdes pourrait causer une augmentation réflexe en cortisol,¹⁹¹ qui est impliqué dans les processus métaboliques augmentant les concentrations de glucose. Le rôle de cette hormone est fortement supporté par l'étude de Yamaji et al., où les niveaux de cortisol avaient augmentés aussi dans le groupe spironolactone, et une corrélation était observée entre l'augmentation en HbA_{1c} et celle du cortisol.¹⁹¹ Il est à noter que certains tissus pourraient être particulièrement sensibles à cette augmentation, notamment, le foie, le tissu adipeux, et le muscle squelettique. Cette sensibilité serait due au fait qu'ils ont une expression diminuée de l'enzyme 11 β -HSD II,²⁸ responsable de la conversion du cortisol à sa forme inactive, la cortisone.²⁹ Puisque l'affinité du cortisol au RM est similaire à celle de l'aldostérone,²⁸ le cortisol est capable de se lier au RM sans l'amortissement de l'enzyme 11 β -HSD II et exercer des effets excessifs.

Toujours à propos du cortisol, d'autres auteurs proposent que l'inhibition du RM lui-même pourrait diminuer la clairance de cette hormone, menant à une accumulation défavorable.²⁰⁴ D'autre part, l'accumulation en cortisol pourrait être induite par une inhibition de la rétroaction négative de l'axe hypothalamo-hypophysaire via l'antagonisme du RM.²⁸⁸ Alternativement, encore d'autres chercheurs stipulent que l'effet est dû à une augmentation compensatrice de l'aldostérone, car la spironolactone n'inhibe pas les RM non génomiques.²⁸⁹ Ceci dit, ces hypothèses semblent moins probables, car l'éplérénone inhibe aussi le RM et a été associée à un effet glycémique neutre. L'antagonisme non sélectif de la spironolactone paraît comme une explication plus plausible. Toutefois, les mécanismes n'ont simplement pas été clairement établis. D'autres hypothèses seraient possibles avec plus de recherche.

6 Résumé de l'état des connaissances et objectifs de la thèse

L'aldostérone, hormone stéroïdienne faisant partie du SRAA,²⁹⁰ est fortement impliquée dans le syndrome de l'IC.⁴⁵ Son antagonisme par les ARM, la spironolactone et l'éplérénone, a démontré une efficacité significative et importante sur la réduction de morbidité et mortalité en ICFe.^{137, 165-167} Or, la spironolactone, molécule existant depuis plus d'un demi-siècle, présente des risques d'effets indésirables reliés à son manque de sélectivité pour le RM.⁵ Ses effets hors cible sur les autres récepteurs stéroïdiens peuvent causer la gynécomastie.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Au contraire, l'éplérénone est un ARM sélectif.⁵ Selon quelques études,^{191, 203-205} la spironolactone semble être associée à une détérioration dans le métabolisme du glucose. Dans une étude en IC comparant la spironolactone à l'éplérénone, une augmentation significative en HbA_{1c} était observée dans le groupe spironolactone.¹⁹¹ Si cet effet est réellement significatif, il pourrait contrer l'effet cardiaque bénéfique de la spironolactone, car des dérèglements glycémiques ont des conséquences négatives sur la mortalité.^{286, 287} Ces risques sont potentiellement significatifs pour les patients IC avec et sans troubles glycémiques.^{285, 286}

Il existe un manque de revues systématiques à ce sujet, et toutes les données disponibles à ce propos n'ont pas été identifiées et rigoureusement interprétées. De plus, en IC, il n'existe pas de grandes études sur cette problématique en contexte réel. Il est impossible de savoir si ce changement au niveau des biomarqueurs de substitution, d'une courte durée, se traduit en un effet clinique indésirable à long terme. Ensuite, puisque les patients IC sont toujours traités

avec une combinaison de médicaments, il est difficile d'étudier l'effet glycémique des ARM lorsqu'ils sont combinés à d'autres agents CV associés aussi à des effets sur le contrôle du glucose, tels que d'autres modulateurs du SRAA. Enfin, il est évident qu'il y a un besoin critique d'une étude randomisée contrôlée comparant directement la spironolactone à l'éplérénone.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'effet des ARM, sous différentes conditions, sur l'homéostasie du glucose. Dans les prochains chapitres (Chapitres 2 à 5), les objectifs spécifiques seront :

- 1) Synthétiser les connaissances existantes au sujet de l'effet glycémique des ARM chez les humains via une grande revue systématique et méta-analyse.
- 2) Évaluer, via l'utilisation de bases de données, l'effet clinique glycémique à long terme (risque de diabète) des ARM chez des patients IC, dans le contexte de la vie réelle.
- 3) Étudier l'effet glycémique des ARM chez des patients IC en condition de thérapie en combinaison avec d'autres inhibiteurs du SRAA.
- 4) Comparer directement l'effet glycémique de la spironolactone à l'éplérénone chez des patients IC avec un diagnostic de diabète ou d'intolérance au glucose, sous des conditions standards d'études randomisées contrôlées.

Quatre projets ont été effectués dans le but d'atteindre chacun des quatre objectifs énumérés ci-haut.

Chapitre 2 : Connaissances actuelles à l'égard des effets des antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes sur l'homéostasie du glucose – Revue systématique et méta-analyse

1 Introduction

La multitude de petites études^{191, 203-205} rendait difficile l'évaluation des données concernant l'effet glycémique des ARM. Ainsi, une approche plus systématique était nécessaire pour synthétiser les connaissances actuelles. Une recherche exhaustive de la littérature visait à identifier une plus grande quantité d'études et repérer des publications de haute qualité par rapport à leurs devis d'étude, tailles d'échantillon, durées d'étude, et critères de jugement.

Évidemment, notre groupe de recherche était particulièrement intéressé à retrouver d'autres études en IC. Ceci dit, les ARM sont aussi utilisés pour d'autres indications, et, si des études dans d'autres pathologies révélaient des résultats sur la glycémie, ces dernières étaient très pertinentes pour nos intérêts de recherche. Étant donné que les ARM sont indiqués pour l'hypertension essentielle, l'hyperaldostéronisme, et des états œdémateux,²¹ des recherches sont aussi effectuées dans ces domaines. Un exemple typique serait l'étude de l'effet des ARM sur les changements en pression artérielle chez les patients avec hypertension.²⁹¹ Quelques marqueurs additionnels, notamment, des marqueurs de glucose, seraient collectés en tant que mesures complémentaires. Ensuite, l'hyperaldostéronisme primaire a été associé à des perturbations dans le contrôle du glucose et au diabète.²⁹²⁻²⁹⁴ Étant donné que l'aldostérone serait impliquée dans les problèmes d'homéostasie du glucose, son inhibition par les ARM est aussi étudiée en hyperaldostéronisme primaire dans le but d'améliorer la tolérance au glucose.²⁹⁵ En fait, l'aldostérone semble réduire la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique et les adipocytes, et cause des dérèglements au niveau de la sécrétion d'insuline des îlots pancréatiques.²⁹⁶ La résistance à l'insuline pourrait être induite par des effets inhibiteurs de la signalisation d'insuline et de la reprise de glucose, insulino-dépendante, via la translocation GLUT4 dans les adipocytes, muscle squelettique, et muscle vasculaire lisse. Aussi, certains autres effets de l'aldostérone pourraient influencer l'homéostasie du glucose,

incluant la stimulation de la différenciation d'adipocytes, l'altération d'expression d'adipocytokines, des effets pro-inflammatoires, et des changements de la fonction vasculaire.²⁹⁷

À part les indications typiques des ARM, des études sur ces médicaments sont aussi effectuées en diabète, avec différents objectifs de recherches. Premièrement, étant donné que le diabète mène à des complications microvasculaires et CV,²⁹⁸ certaines études introduisent les ARM chez les patients diabétiques pour détecter s'ils exercent des effets bénéfiques sur des variables CV, telles que la pression artérielle,²⁰⁴ la fonction endothéliale,^{203, 204} la variabilité de la fréquence cardiaque,²⁰³ et la circulation coronarienne.²⁹⁹ Deuxièmement, beaucoup de recherches se sont penchées sur l'effet potentiellement néphroprotecteur des ARM en néphropathie diabétique. En effet, le SRAA semble jouer un rôle important dans la physiopathologie et la progression de la maladie rénale en diabète. L'Ang II et l'aldostérone sont évidemment des acteurs importants dans ce processus.³⁰⁰ Par conséquent, l'inhibition du SRAA par les IECA et ARA a démontré des bénéfices thérapeutiques, notamment, dans la diminution de la microalbuminurie.³⁰⁰ Logiquement, ces effets potentiellement bénéfiques ont continué d'être étudiés avec la troisième classe inhibitrice du SRAA : les ARM.³⁰⁰ Par ce fait, des études évaluent si les ARM seraient associés à des réductions dans les marqueurs de la fonction rénale, tels que la microalbuminurie, macroalbuminurie, et protéinurie générale.^{301, 302} Le stress oxydatif peut être aussi considéré comme une composante de la maladie rénale.³⁰³ Cet effet potentiellement thérapeutique a été étudié dans la recherche sur la finérénone en tant que traitement de la néphropathie diabétique.²¹⁵ Les lignes directrices américaines de traitement de diabète mentionnent l'intérêt d'utilisation des ARM en combinaison avec des IECA ou ARA pour traiter la maladie rénale. Elles mentionnent la réduction en albuminurie observée dans certaines études, mais elles soulignent le besoin en études additionnelles de plus grande taille et de durée plus longue évaluant les effets cliniques.³⁰⁴ Les normes canadiennes mentionnent le déroulement d'études cliniques évaluant les bénéfices de la finérénone chez les patients diabétiques avec maladie rénale.³⁰⁵ Troisièmement, les ARM ont aussi été évalués dans cette pathologie au niveau de leurs effets sur les adipocytokines, puisque les récepteurs d'Ang II et de l'aldostérone ont été identifiés dans le tissu adipeux.²⁰⁵ Dans toutes ces études, il est évident que l'évaluation du contrôle du glucose est systématiquement effectuée étant

donné son importance dans le diabète. Finalement, dans le même spectre pathologique, les ARM ont aussi été étudiés en obésité et dans le syndrome métabolique pour des raisons similaires à celles en diabète, avec des mesures de marqueurs glycémiques.^{306, 307}

Une dernière maladie qui pourrait contenir de l'information pertinente à notre sujet est le SOPK, car l'effet anti-androgène de la spironolactone est favorable pour le traitement de cette maladie d'hyperandrogénisme. La spironolactone est prescrite dans ce cas pour traiter l'hirsutisme^{308, 309} et l'acné.³⁰⁸ De plus, des mesures de glycémie sont fréquentes, car le SOPK est associé à plusieurs dérèglements métaboliques, dont le syndrome métabolique et le diabète.³⁰⁸ En fait, il est estimé qu'environ 50% à 60% des femmes avec SOPK sont obèses,^{308, 310} et 50% remplissent les critères diagnostiques du syndrome métabolique.³¹¹ Environ 10% à 36% des femmes ont de l'intolérance au glucose, et leur risque de diabète est significativement plus élevé, avec un rapport de cotes (*odds ratio* [OR]) estimé à 4.4 comparé à des témoins,³¹¹ et un suivi pour le dépistage de diabète est recommandé.³⁰⁸ La metformine peut être utilisée pour traiter la résistance à l'insuline.³⁰⁸ D'autre part, le SOPK semble aussi être associé à un risque plus important de maladies CV.^{308, 312} Ainsi, des publications en SOPK peuvent se présenter avec de l'information sur l'effet de la spironolactone sur la glycémie, et même des marqueurs CV.^{313, 314}

Nous avons donc conçu une revue systématique dont l'objectif était d'identifier toutes les publications au sujet des effets des ARM sur l'homéostasie du glucose. Dans un deuxième temps, toutes les données devaient être combinées et interprétées adéquatement. Les critères de sélection étaient très larges : tout devis d'étude chez les humains, état de santé, et biomarqueur de contrôle de glucose étaient inclus dans la revue. Avec les différentes indications, il était intéressant à évaluer si l'effet des ARM sur la glycémie serait différent dépendamment de la maladie étudiée. En plus de l'aspect physiopathologique, le côté mécanistique des effets glycémiques des ARM était aussi considéré dans les publications. Un dernier élément important était que la mesure du contrôle du glucose n'avait pas nécessairement besoin d'être le critère de jugement primaire. Beaucoup d'études collectent des mesures de glycémie en tant que critères de jugement supplémentaires. Malgré le fait qu'il existe un grand éventail de marqueurs glycémiques possibles, notre groupe de recherche a mis

une emphase spéciale sur l'HbA_{1c} et le diagnostic de diabète, car ces derniers reflètent l'homéostasie du glucose à long terme. Enfin, si les conditions permettaient d'avoir des études suffisamment homogènes pour une méta-analyse, celle-ci pouvait être effectuée.

2 Manuscrit n° 1 (Publié dans *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8719)

A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis

Sandra Korol B.Sc.^{a,b}, Fannie Mottet B.Sc.^{a,b,c}, Sylvie Perreault B.Pharm., Ph.D.^{a,d}, William L. Baker Pharm.D., FCCP., FACC., FAHA.^e, Michel White M.D.^{b,c}, Simon de Denus B.Pharm., M.Sc., Ph.D.^{a,b}

^aFaculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bMontreal Heart Institute, Montreal, Canada

^cFaculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

^dSanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use, Université de Montréal, Montreal, Canada

^eUniversity of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, CT, USA

Abstract

Background and objectives

Spironolactone, a non-selective mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), may have a deleterious effect on glycemia. The objective of this review was to assess current knowledge on MRAs' influence (spironolactone, eplerenone, and canrenone) on glucose homeostasis and the risk of diabetes.

Data source and eligibility

A systematic review was conducted using the Medline database on articles published from 1946 to January 2017 that studied the effects of MRAs on any glucose-related endpoints, without any restrictions regarding the participants' characteristics.

Study appraisal and synthesis

Study design, patient population, dose and duration of intervention, and the quantitative results on glycemic markers were extracted, interpreted for result synthesis, and evaluated for sources of bias. From the articles included in the qualitative analysis, a select number were used in a meta-analysis on studies having measured glycated hemoglobin (HbA_{1c}) or risk of diabetes.

Results

Seventy-two articles were selected from the Medline database and references of articles. Results on spironolactone were heterogeneous, but seemed to be disease-specific. A potential negative effect on glucose regulation was mainly observed in heart failure and diabetes trials, while a neutral or positive effect was detected in diseases characterized by hyperandrogenism, and inconclusive for hypertension. Interpretation of data from heart failure trials was limited by the small number of studies. From a meta-analysis of 12 randomized-controlled studies evaluating spironolactone's impact on HbA_{1c} in diabetic patients, spironolactone had a non-significant effect in parallel-group studies (mean difference 0.03 [-0.20; 0.26]), but significantly increased HbA_{1c} in crossover studies (mean difference 0.24 [0.18; 0.31]). Finally,

eplerenone did not seem to influence glycemia, while limited data indicated that canrenone may exert a neutral or beneficial effect.

Limitations

The studies had important limitations regarding study design, sample size, duration of follow-up, and choice of glycemic markers.

Conclusion and implication of findings

Spironolactone may induce disease-specific and modest alterations on glycemia. It is uncertain whether these effects are transient or not. Data from the most extensively studied population, individuals with diabetes, do not support a long-term glycemic impact in these patients. Further prospective studies are necessary to establish spironolactone's true biological effects and their clinical implications.

Abbreviations

11 β -HSDII: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II; ACTH: adrenocorticotrophic hormone; AGT: abnormal glucose tolerance; AUC: area under the curve; BMI: body mass index; CV: cardiovascular; EPLE: eplerenone; HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin; HCTZ: hydrochlorothiazide; HF: heart failure; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA- β F: homeostatic model assessment of β -cell function; IRI: immunoreactive insulin; MRA: mineralocorticoid receptor antagonist; NGT: normal glucose tolerance; OC: oral contraceptive; OGTT: oral glucose tolerance test; PCOS: polycystic ovary syndrome; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; RCT: randomized controlled trial; SPIRO: spironolactone; TCTZ: trichlormethiazide

Key words

Glucose; glucose metabolism disorders; glycosylated hemoglobin A; meta-analysis; mineralocorticoid receptor antagonists; review; spironolactone

Introduction

Increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is present in many cardiovascular (CV) diseases, including hypertension and heart failure (HF).¹ Aldosterone contributes to many of the negative processes related to RAAS in these pathologies, such as myocardial fibrosis, sodium retention, increased blood pressure, and inflammation.¹

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), such as spironolactone (SPIRO) and eplerenone (EPL), block the deleterious effects of aldosterone that are mediated by the mineralocorticoid receptor. Consequently, this pharmacological activity makes MRAs effective in treating hypertension, particularly resistant hypertension,² and in reducing the risk of morbidity and mortality in HF patients.³⁻⁶ MRAs are also used for the treatment of primary aldosteronism⁷ and edema associated with liver cirrhosis or nephrotic syndrome.⁸

Despite its beneficial impact on CV events, SPIRO, a non-selective MRA, has “off-target” effects on progesterone, androgen, and glucocorticoid receptors. These effects include the displacement of androgen from the androgen receptor, inhibition of enzymes in the testosterone synthesis pathway (17 α -hydroxylase, and 17-20-desmolase), increases in the conversion of testosterone to estradiol,^{9,10} and inhibition of estrone sulfatase and 17 β -HSD type 1 which leads to increases in estradiol pool.¹¹ These mechanisms cause gynecomastia, breast tenderness, menstrual irregularities⁹ and erectile dysfunction.¹² Although these off-target effects are undesirable in most conditions, they are useful for the treatment of disorders related to hyperandrogenism.^{13,14} Thus, SPIRO is also a treatment for idiopathic hirsutism¹³ and polycystic ovary syndrome (PCOS), a disease characterized by excess androgens, oligoovulation or anovulation and/or polycystic ovaries.¹⁴

There is a growing amount of evidence suggesting that SPIRO’s “off-target effects” could also include detrimental effects on glucose homeostasis.¹⁵⁻⁸⁶ A potential cause of this negative effect is the fact that SPIRO increases cortisol levels through an off-target effect: the blockade of the glucocorticoid receptors.⁶⁴ Cortisol, a glucocorticoid, increases glucose through lipolysis and gluconeogenesis. On the other hand, EPL, a selective MRA, has a very low

activity on other steroid receptors.⁸⁷ As such, it is believed that it does not inhibit adrenal cell aldosterone or cortisol production and does not affect glucose metabolism.

Glucose intolerance and diabetes are already frequent comorbidities in some of the diseases that require treatment with an MRA, and are associated with an increased risk of CV events.⁸⁸⁻⁹⁰ Thus, it is critical to determine if MRAs modulate glycemia in any of the patient populations that use them. The objective of this article was to assess current knowledge on the subject in existing literature, in the context of growing use of MRAs in HF and in other diseases. Also, the information on potentially additional adverse effects of MRAs could be used by physicians to guide their treatment choices. We conducted a systematic review of randomized controlled trials (RCTs), prospective studies, and observational studies, evaluating the influence of the MRAs SPIRO, EPLE, and canrenone, regardless of comparator group, on any biomarkers of glucose homeostasis in a variety of populations. Healthy individuals, patients at risk of CV disease, HF patients, and patients with other non-cardiovascular diseases were included into this analysis. We then performed a meta-analysis with appropriate datasets.

Methods

Search strategy

A search was conducted on the Medline database on articles written from 1946 till January 2017. In addition, a manual search was performed on references of the retrieved articles from Medline, based on the eligibility criteria. The following search terms were used: glucose, or glucose metabolism disorders, or insulin, or glycosylated hemoglobin A; and steroid receptors, or aldosterone, or mineralocorticoid receptor antagonists, or spironolactone, or eplerenone; and humans, or double-blind method.

Eligibility criteria

Any prospective RCTs or prospective or retrospective cohort studies that contained measures of glucose metabolism, before and after treatment with an MRA, were reviewed. We did not put any constraints on the types of glycemic markers, because we wished to collect any

information that was relevant to the effect on glucose control. MRAs were restricted to SPIRO, EPLE and canrenone (an active metabolite of SPIRO). The MRA drospirenone was excluded because it is mainly used as a contraceptive. There were no limitations for the comparator or the absence of a comparator. However, studies in which an MRA was evaluated in combination with another drug but without any comparator group were excluded. For example, in the case where a combination of SPIRO with a thiazide diuretic was being used, the article was accepted only if the study design included a comparator group consisting of either one of these two drugs in monotherapy. A minimum treatment period with an MRA of one week was required for inclusion. As we were interested in comparing the effects of MRAs in various diseases, we included studies irrespective of study population (healthy, at risk of CV disease, HF, and other non-cardiovascular diseases), or whether the effect on glucose metabolism was part of the primary or secondary endpoints. We limited our language search to English, French, and Russian.

Study selection, data extraction, and synthesis of results

Eligibility assessment and data collection was performed independently by the first and second authors. Any differences were resolved through discussions and consensus. Articles were selected after an evaluation of the title, abstract, or full article. The results on Medline were alphabetized by the first author's name in each study, in order to easily identify and eliminate duplicates. Data extraction was conducted using an Excel spread sheet. The following characteristics were extracted: study design, sample size, disease of participants, study medication and dose, time of treatment and follow-up, the markers of glucose homeostasis, and effects of the study medication on the markers.

Although all markers of glucose homeostasis were collected for the systematic review, our primary endpoints were the change in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and onset of diabetes in the context of RCTs, as these are markers of long-term glucose control. All available summary measures of glycemic markers were recorded: baseline and post-treatment means or medians, mean changes within treatment groups or treatment phases, mean differences between groups, and odds ratios or risk ratios.

Meta-analysis

Prospective RCTs that evaluated SPIRO's effect on HbA_{1c} and that had a comparator group were also included into quantitative analyses. As HbA_{1c} is an indicator of glucose control over a period of three months, we considered it to be the most reliable marker to include in the meta-analysis, as opposed to glucose or insulin that may vary greatly between blood tests. HbA_{1c} data is reported as a mean difference (MD) and accompanying 95% confidence interval (CI) and was pooled using a Hartung-Knapp method random effects model with the 'meta' package in R version 3.1.3 (The R Project for Statistical Computing).⁹¹ Separate analyses were conducted for parallel-group versus crossover studies. We assessed presence of statistical heterogeneity using the Cochran p -value ($p < 0.10$ significant) and the degree of heterogeneity using the I^2 statistic with a value $> 50\%$ considered substantial.⁹²

Quality and risk of bias

The first and second authors evaluated independently the quality and the risk of bias of each study considering the following criteria: study design (retrospective versus prospective; observational versus interventional), randomization, blinding (double-blind versus single-blind versus open-label), trial registration, choice of comparator, presence of a washout period, dose of study medication and regimen, duration of treatment and follow-up, sample size and statistical power, choice of glycemic markers, analytical methods, baseline characteristics/medication and between-group imbalances, quality of laboratory measurements, line of therapy for an MRA, and comprehensive description of methodology and results. However, we did not exclude studies based on this evaluation.

Ethical review

Ethical approval was not necessary for this study as it only included previously published summary data. It did not involve animal or human test subjects, and did not require access to any personal data.

Results

Figure 1 presents the selection process. From 1682 articles that were identified through the Medline database (excluding duplicates), 117 articles were excluded due to language barriers and 338 reviews were removed. Among the remaining articles, 873 were excluded from the title and 259 were excluded for the abstract. Finally, 35 articles were removed after reading the full text. An additional 12 articles were identified from the references of the articles that were found in the Medline search results. Thus, 72 articles were included into this literature review. Among these articles, 12 studies were chosen to be included in the meta-analysis according to our selection criteria, as they consisted of RCTs measuring effects on HbA_{1c}. We did not have a sufficient number of studies on the risk of diabetes.

Tables 1 to 8 present each study's characteristics. Studies were grouped according to different patient populations. A variety of markers of glycemia were evaluated. Synthesis of the findings according to each disease is presented in Table 9, grouped according to healthy individuals, patients at risk of CV complications, HF patients, and patients suffering from other illnesses unrelated to CV disease. Limits of each individual study can be accessed in the Supplemental Content.

Qualitative review

Healthy volunteers

Only two small prospective studies were conducted on 18 and 13 healthy volunteers, and had a short follow-up period of ten and 14 days, respectively (Table 1).^{15,16} The first study compared the use of high dose SPIRO (100 mg every six hours) in combination with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or cortisol versus a glucocorticoid receptor antagonist (RU486).¹⁵ The second study included the use of 50 mg EPLE, without a comparator group.¹⁶ In both studies, the MRA exerted a neutral effect on glucose control, although HbA_{1c} or the risk of diabetes was not evaluated.

Hypertension

We identified multiple studies (14 studies) that were performed on hypertensive patients. Eleven studies used SPIRO, and three used EPLE (Table 2). Studies with SPIRO included

seven RCTs,¹⁷⁻²³ one prospective non-randomized trial without controls,²⁴ and three observational studies.²⁵⁻²⁷ Studies with EPLE consisted of one RCT²⁸ and two prospective trials without control groups.^{29,30}

Sample sizes varied from 15 to 1141 patients, and study duration varied between two months and ten years. Doses ranged from 25 to 100 mg/day for SPIRO,^{18-22,24-27} with the exception of two studies, where doses went up to 200 mg¹⁷ and 400 mg.²³ EPLE was used at doses of 25 to 50 mg.²⁸⁻³⁰ Although a number of biomarkers were used to evaluate the effect of the MRAs on glycemia, only three studies measured the effect on HbA_{1c}.^{22,24,30} The onset of diabetes was not assessed in any of the studies. The markers that were measured included: glucose, insulin, area under the curve (AUC) glucose, AUC insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI).

Results for SPIRO were heterogeneous. In studies that compared SPIRO to placebo or that lacked a comparator group, SPIRO exerted a negative or slightly negative effect on some glycemic markers.^{24,26,27} In most studies comparing SPIRO to chlorthalidone, SPIRO had a more beneficial effect on glycemia than its comparator.^{19,21} Use of SPIRO in comparison to or in combination with hydrochlorothiazide, or in comparison to trichlormethiazide, did not yield any conclusive results.^{22,23,25} It is worth mentioning that thiazide diuretics are known to be associated with worsening glucose control.⁵² One study comparing SPIRO to perindopril or placebo did not find any significant differences between groups in terms of glucose.¹⁸ On the other hand, EPLE exerted a neutral effect in all reports.²⁸⁻³⁰

Obesity and metabolic syndrome

Two RCTs evaluating the effect of SPIRO were conducted on obese individuals (Table 3).^{31,32} Seven studies were done on patients with metabolic syndrome. Among these studies, three evaluated the effect of SPIRO.³³⁻³⁵ They consisted of one RCT³³, one prospective non-randomized trial,³⁴ and one prospective trial without a control group.³⁵ One randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study compared directly SPIRO to EPLE, as well as to a placebo group.³⁶ Another RCT (crossover) compared EPLE to placebo.³⁷ The last

two studies were double-blind placebo-controlled trials on canrenone; however, the allocation was based on blood pressure characteristics rather than randomization (Table 3).^{38,39}

The sample sizes ranged from eight to 156 patients, with study duration lasting from one month (treatment period in crossover study) to nine months. SPIRO was used at doses of 25 to 75 mg, EPLE doses ranged from 25 to 100 mg, and doses of canrenone were between 50 and 100 mg. A variety of biomarkers were also measured in these study populations, such as glucose, insulin, HOMA-IR, AUC glucose, AUC insulin, insulin sensitivity index, glucose effectiveness, and IV glucose tolerance. HbA_{1c} and onset of diabetes were not measured in any of these studies.

These few small studies suggest that SPIRO does not exert a negative effect on glucose control in patients with obesity or metabolic syndrome, although their statistical power was limited. EPLE, a selective MRA, was not found to have a significant effect on glycemia. Studies with canrenone, which is more selective for the mineralocorticoid receptor than SPIRO,⁹³ suggest that it may exert a beneficial effect in this population.

Diabetes

Multiple studies were conducted on patients with diabetes. Indeed, we identified 20 prospective studies that were performed on diabetic patients (Table 4).⁴⁰⁻⁵⁹ SPIRO was used in 16 of these studies, with 15 RCTs⁴⁰⁻⁵⁴ and one prospective study without controls.⁵⁵ Three RCTs used EPLE,⁵⁶⁻⁵⁸ and one RCT was performed with canrenone.⁵⁹

Sample sizes varied greatly between 16 and 268 patients. Study duration was between eight weeks and one year, with the exception of one study that had a treatment period of one week. SPIRO was given at doses of 25 to 50 mg. EPLE doses ranged between 50 to 100 mg, and canrenone was given at a dose of 25 mg. Measured biomarkers included cortisol, glucose, insulin, HOMA-IR, HOMA- β , adiponectin, and fructosamine. In contrast with other diseases, almost all of the studies (18 studies) assessed the effect on HbA_{1c}. This parameter increased between 0.16% and 0.6% with the use of SPIRO in studies that detected a significant association between SPIRO and changes in HbA_{1c}.

Sixteen studies evaluated SPIRO. Among the 15 studies that measured HbA_{1c}, six studies found that it significantly impaired glucose control,^{40-43,48,49} and three observed a non-significant, harmful trend with this drug.^{44,45,51} We must mention that two of these studies, conducted by the same group, had similar and overlapping populations.^{48,49} Thus, the second study⁴⁹ was not included in the meta-analysis. Three studies that did not find a significant change in glucose metabolism with SPIRO used a placebo^{46,47} or no comparator.⁵⁵ One other study that reported no significant change compared SPIRO to losartan,⁵⁰ a drug from a pharmacological class that is known to decrease the risk of diabetes.⁹⁴ The other two studies that did not find a significant change used hydrochlorothiazide as a comparator,^{51,52} which, as previously mentioned, is known to cause hyperglycemia.⁵² In the three EPLE studies, there was no significant impact on glycemia. Moreover, adiponectin, a protective adipocytokine, increased with EPLE in one of the studies.⁵⁸ Similarly, canrenone did not influence glucose metabolism in this population.

Heart failure (HF)

We found a limited number of studies in HF. Among a total of five studies that were conducted on HF patients,⁶⁰⁻⁶⁴ two studies used SPIRO and consisted of one RCT⁶⁰ and one retrospective cohort study.⁶¹ Two substudies of large RCTs used EPLE.^{62,63} Finally, one RCT compared directly the two drugs (Table 5).⁶⁴

Sample sizes in this disease were quite large, ranging between 107 and 6497 patients, with the exception of one study that included 16 patients. The duration of the studies varied from four months to 2.8 years. SPIRO was used at doses of 25 mg, while EPLE was administered at doses of 25 to 50 mg. Many biomarkers were measured, including glucose, insulin, HOMA-IR, cortisol, and adiponectin. Most notably, HbA_{1c} (in one study⁶⁴) and the incidence of diabetes^{61,62} were measured for this disease.

SPIRO had a deleterious effect on glucose homeostasis in HF patients. HbA_{1c} increased by 0.2%.⁶⁴ Furthermore, this negative effect correlated with an increase in cortisol levels,⁶⁴ suggesting that SPIRO exerts its negative effect through an increase in this hormone. On the other hand, EPLE did not have any effect on glucose homeostasis.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) and idiopathic hirsutism

Fourteen studies evaluated the effect of SPIRO on patients with disorders related to hyperandrogenism (PCOS or idiopathic hirsutism) (Table 6).⁶⁵⁻⁷⁸ Among this large number of studies, seven were RCTs,⁶⁵⁻⁷¹ four studies were prospective but without controls,⁷²⁻⁷⁵ two studies were prospective with medication assigned based on each patient's needs,^{76,77} and one study was of observational design.⁷⁸

Sample sizes and duration of follow-up were somewhat limited. Almost all of the studies had sample sizes from 14 to 100 patients. Only one study included more than 100 patients (total sample of 198 patients).⁶⁵ Study duration was between two weeks and 12 months. The doses of SPIRO ranged from 50 to 200 mg, and were usually higher than those used in other diseases. Although a number of biomarkers were collected, none of the studies measured levels of HbA_{1c} or the incidence of diabetes. Rather, the studies evaluated the effect on glucose, insulin, HOMA-IR, fasting immunoreactive insulin (IRI), AUC insulin, AUC glucose, oral glucose tolerance test (OGTT), and insulin sensitivity indices.

Interestingly, SPIRO seemed to have a neutral or even a beneficial effect on glycemia in these patients, as opposed to other diseases where it had a tendency to exert a deleterious effect. In PCOS and hirsutism, it has been suggested that the favorable effect may be due to the decrease, and therefore the improvement, in the levels of testosterone, mediated by SPIRO.^{74,76}

Hyperaldosteronism

Four articles were published on the effect of SPIRO in primary hyperaldosteronism (Table 7).⁷⁹⁻⁸² Three of these studies were prospective, without randomization.⁷⁹⁻⁸¹ Surgery or pharmacological treatment was chosen based on patients' needs. Patients with adenomas underwent adrenalectomy, while patients with idiopathic hyperaldosteronism were treated with SPIRO. The fourth study was a non-interventional cross-sectional study in which only SPIRO was used as a treatment.⁸²

Sample sizes were rather small, ranging from nine to 47 patients, and the follow-up varied between six months and 5.7 years. The doses of SPIRO were between 25 and 300 mg. HbA_{1c}

was used as a biomarker in only one study,⁷⁹ and incidence of diabetes was not assessed in any of them. The other biomarkers in these studies included insulin, C-peptide, glucose, HOMA-IR, homeostatic model assessment of β -cell function (HOMA- β F), glucose disposal rate, insulin sensitivity index, metabolic clearance rate of glucose, OGTT, fasting insulin to glucose ratio, hyperinsulinemic-euglycemic clamp, AUC insulin, and AUC glucose.

The results on hyperaldosteronism varied, as the effects were different depending on the different biomarkers. Given the limited number of investigations and patients, no definitive conclusion can be made regarding this disease.

Other conditions

Finally, four studies were published on other diverse patient populations (Table 8). Two studies were performed on patients with kidney disease, including one RCT⁸³ and one sequential fixed-dose study.⁸⁴ One retrospective cohort study evaluated patients with hypertension and hepatitis C.⁸⁵ A fourth article presented preliminary results of an RCT on patients with non-alcoholic fatty liver disease.⁸⁶

Sample sizes varied widely between nine and 240 patients, and the duration of follow-up also differed from eight weeks to 5.4 years. SPIRO was administered at doses of 25 to 50 mg. HbA_{1c} was not evaluated; however, incidence of diabetes was a measured biomarker. Other markers included glucose, insulin, HOMA-IR, and QUICKI. The results were inconclusive.

Meta-analysis

In most pathologies, few RCTs (between one and three) evaluated the effect of SPIRO specifically on HbA_{1c}. There was a sufficient number of RCTs only in patients with diabetes (six parallel-group trials and six crossover trials), where the majority of studies measured this specific marker. There were no RCTs that measured and reported the risk of diabetes. Consequently, overall, two meta-analyses were conducted on prospective RCTs with diabetic patients. The first quantitative analysis was performed on six parallel-group studies, and the second analysis included six crossover studies.

In the parallel-group studies (Figure 2), the difference in mean of HbA_{1c} between SPIRO and the comparator group was non-significant (mean difference 0.03 [95%CI: -0.20-0.26]). However, a significant difference in mean was observed in the crossover studies (mean difference 0.24 [95%CI: 0.18-0.31]; Figure 3). There was no indication of heterogeneity in either one of the meta-analyses ($I^2=0\%$).

Discussion

Summary

Overall, the multiple studies conducted on SPIRO yielded heterogeneous results. These differences may be due in part to the small sample sizes in many of the studies, heterogeneous study designs and medical conditions, as well as the variability in the glycemic markers that were evaluated. However, certain trends are apparent when summarizing the impact of SPIRO in some distinct health conditions (Table 9), suggesting that SPIRO's effect may be disease-specific. On the other hand, our review confirms that EPLE does not have an impact on glucose homeostasis in any of the diseases that were studied. The very few investigations on canrenone suggest that it exerts a neutral or a beneficial effect.

According to our review, SPIRO may have an adverse effect in diabetes and HF. It does not seem to have a significant impact on glucose levels in the metabolic syndrome or hyperaldosteronism. On the other hand, it may either have a neutral or even a beneficial effect on glucose metabolism in diseases characterized by hyperandrogenism. Results from studies performed on healthy individuals, as well as in those on patients with hypertension, were inconclusive. These observations may also be related to the fact that HbA_{1c}, a more sensitive biomarker of long-term glycemic control, was primarily measured in studies with HF and diabetic patients. This marker was used in very few studies on patients with other diseases. In investigations that found a negative effect on HbA_{1c}, the average increase was, mostly, between 0.2% and 0.3%. The long-term effects of such increases in HbA_{1c} remain largely unknown. However, such increases may have significant long-term clinical consequences as a 1% increase in HbA_{1c} translates into a 15% increase in all-cause mortality and 25% increase in CV mortality in patients with diabetes.⁸⁹ Overall, we may observe that SPIRO seems to exert a

moderately negative effect on glucose regulation in patients who suffer from CV diseases or who have illnesses that increase the risk of developing heart disease, such as diabetes. On the other hand, SPIRO seems to exert a potentially favorable effect on non-cardiovascular hormonal diseases, such as PCOS.

Meta-analysis

Results from the meta-analyses with SPIRO are ambiguous, as they were non significant in the parallel-group analysis, but significant in the crossover studies. The most distinguishable difference between these two sets of studies was the duration of treatment. The parallel-group studies had minimum treatment duration of three months, while the crossover studies had a maximum treatment phase of two months. We postulate that perhaps this contrast in the duration of follow-up may have contributed to these conflicting results. Indeed, diabetic patients that undergo a longer duration of treatment, such as the participants in the parallel-group trials, may be more likely to have their hypoglycemic agents adjusted if their glucose control worsens during the study. As such, if SPIRO did exert a significantly harmful effect on glycemia, it may have been masked by an adjustment of the patient's anti-diabetic medication that is used to improve glucose metabolism. In the absence of large studies investigating the risk of diabetes, this explanation remains speculative. Additionally, there were fewer studies that used a placebo for the comparator group in the parallel-group studies. Some comparators, such as hydrochlorothiazide, are known to have a harmful impact on glycemia. However, these differences in the choice of comparator did not lead to any heterogeneity in study results. Therefore, this difference is probably not a significant limitation. Finally, SPIRO's effect on glucose homeostasis may simply be transient. Further research is required to explain these results, but the meta-analyses that were conducted confirm that if any deleterious effect exists, it would be modest.

A recent, systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, regarding SPIRO's glycemic effects, was conducted by Zhao *et al.*⁹⁵ From 18 RCTs, eight studies provided information on the change in HbA_{1c}. We included 12 studies into our meta-analysis. The additional four studies in our analysis consisted of two RCTs with an active comparator rather than a placebo (exclusion criteria for Zhao *et al.*),^{48,52} as well as two studies

that could have potentially been included into their meta-analysis.^{44,46} In the meta-analysis of these studies, SPIRO was associated with a significant increase in HbA_{1c} levels (mean difference 0.16; 95% confidence interval 0.02-0.30). SPIRO's impact on glucose, insulin, and HOMA-IR was non significant. The value of HbA_{1c} was slightly lower but in a similar range to the numeric value that we found in our crossover studies (0.24; 95% CI 0.18-0.31). However, the authors pooled parallel-group and crossover studies into a single analysis. In fact, in their meta-analysis, when crossover studies were excluded in their sensitivity analyses, the difference in HbA_{1c} was much smaller, not statistically significant (0.05; 95%CI -0.14-0.25), and very similar to our results computed from pooled parallel-group studies (0.03; 95%CI -0.20-0.26). Additionally, when the authors pooled three studies on HbA_{1c} that had a minimum duration of three months (all parallel-group studies), the estimate, once again, was small and non significant (0.05; 95%CI -0.14-0.25). This observation is consistent with our own findings, where SPIRO did not have an effect on parallel-group studies with a longer duration of treatment. Zhao *et al.* suggest that perhaps SPIRO's effect on glycemia is short-term, and does not persist on a long-term basis. This transient effect may also explain these results. The investigators also mention the possibility that SPIRO's anti-androgen effect may play a role in its impact on glucose control. The results that we obtained from the studies on patients with PCOS (not included in Zhao *et al.*'s paper) are in agreement with this hypothesis and potentially validate their assumptions. Overall, as we included more studies into our review, as well as into our meta-analysis of papers on HbA_{1c}, our paper provides complementary and supportive information to the earlier report by Zhao *et al.*

Potential mechanisms of action

A number of mechanisms have been proposed to explain SPIRO's effects on glucose sensitivity. Given the positive correlation between the increase in HbA_{1c} and the increase in cortisol, this glucocorticoid has been central to many hypotheses.⁶⁴ SPIRO's off-target effect on glucocorticoid receptors could lead to a reflex increase in cortisol,⁶⁴ a key player in glucose homeostasis through lipolysis and gluconeogenesis. Therefore, excess cortisol could potentially have a deleterious effect on glucose metabolism. Furthermore, cortisol has a similar affinity to the mineralocorticoid receptor as aldosterone.⁹⁶ The 11 β -hydroxysteroid

dehydrogenase type II (11 β -HSDII) enzyme regulates cortisol levels and its activity through a conversion of this steroid to its inactive form (cortisone).⁹⁷ This transformation prevents cortisol from exerting additional effects and allows aldosterone to bind to its receptor. However, this enzyme is expressed at lower levels in skeletal muscle, liver, and adipose tissue.⁹⁶ Consequently, these tissues may be more sensitive to high levels of this glucocorticoid.

Others have suggested that mineralocorticoid receptor blockade itself could lead to cortisol accumulation through a reduction in clearance⁴⁰ or an inhibition of the negative feedback on the hypothalamo-pituitary axis.⁹⁸ Another hypothesis is that the increase in HbA_{1c} may be due to a compensatory increase in aldosterone, as the non-genomic mineralocorticoid receptors are not blocked.⁴² Nevertheless, such hypotheses are not consistent with the lack of impact that EPLE has on glucose homeostasis. Indeed, it would be difficult to understand why the selective antagonist, EPLE, that exerts its effect on the same mineralocorticoid receptor, would not have a negative impact on glucose control. On the whole, more research is needed in order to establish the exact mechanisms by which cortisol may exert these effects.

These mechanisms can be responsible for the fact that the effects differ according to different diseases. The increase in cortisol by SPIRO could have a detrimental effect on glucose tolerance in diseases that already have increased baseline levels of this hormone and are related to CV disease, such as metabolic syndrome,⁹⁹ diabetes,¹⁰⁰ hypertension,¹⁰¹ and HF.¹⁰² This hypothesis is supported by a high rate of diabetes in the Cushing's syndrome, a disease characterized by cortisol excess.¹⁰³

The off-target anti-androgen effect of SPIRO may also play a role in modulating glycemia, because testosterone levels affect glucose homeostasis.⁷⁶ SPIRO's anti-androgenic effect may be either harmful or beneficial to glucose regulation, depending on the disease. In conditions that are characterized by hyperandrogenism, such as PCOS, the high baseline levels of testosterone may be linked to a risk of insulin resistance or even diabetes, and a decrease in this hormone during treatment with SPIRO may exert a beneficial effect on glucose tolerance.^{74,76} On the contrary, circulating levels of testosterone are decreased in disorders related to CV disease, such as HF^{104,105} and diabetes.¹⁰⁶ It has been suggested that low levels

of testosterone could also be associated with insulin resistance¹⁰⁷; consequently, the decrease in this hormone, mediated by the use of SPIRO, may result in an unfavorable milieu for glucose homeostasis. Overall, the use of SPIRO could tip the scale from risk to benefit, and vice-versa, depending on the baseline testosterone levels in each disease.

In contrast to SPIRO, current knowledge suggests that EPLE's selectivity may explain its neutral effect on glycemia. Similarly, canrenone's neutral or even beneficial effect on glucose control is possibly due to its more selective nature than its parent molecule SPIRO. Indeed, it has a decreased affinity for the androgen receptor in comparison to SPIRO⁹³. However, it is not possible to draw any conclusions on canrenone from such a small number of studies.

Study limitations

Our review has important limitations. Regarding the limits of individual studies, many used designs prone to bias, such as retrospective or observational designs (see Table, Supplemental Content, illustrating study limits). For our review, one of the most important biases from an observational study would be confounding by indication. Indeed, the prescription of an MRA may depend on the severity of the disease. If MRA users were sicker than non-users, the effect observed on glycemia may have been related to disease severity rather than exposure to an MRA. This bias could over-estimate the potential association between MRA exposure and glucose metabolism. Secondly, retrospective observational studies may not always include all of the important clinical variables that could be measured in RCTs, leading to differential and non-differential bias. In addition, confounders that require detailed information on clinical parameters and lifestyle were not measured in many studies, causing residual confounding bias. Confusion bias may also exist when the variable is associated with the exposure and outcome.

Among prospective studies, certain methodological choices may have also predisposed the studies to bias. For instance, some of these studies were non-randomized. Rather, the prescription of an MRA was based on the patient's personal needs, symptoms, or disease etiology. Such study designs could lead to a selection bias. Also, certain prospective studies were not blinded. In such cases, analyses could potentially be influenced by the knowledge of

the treatment group. Furthermore, the lack of a washout period in some prospective trials may have generated a carryover effect.

Additionally, a number of articles had an incomplete description of the study design. This limited our capacity of assessing the quality of these studies. Moreover, the strength of evidence of studies was often weak because most studies had a short follow-up period, a small sample size, and/or markers that are not associated with long-term glucose metabolism (HbA_{1c} or development of diabetes). Many studies used comparator drugs that are known to have a positive or negative effect on glycemia, leading to possible over-estimation or under-estimation of MRAs' harmful glyceemic effects, respectively. Nevertheless, this method did not induce heterogeneity, at least in our meta-analysis. Other studies did not have a control group. Also, some results were inconsistent within a study, as different glyceemic markers had apparently opposite effects. Finally, in several articles, published results came from post-hoc analyses.

With respect to the limitations of the review process, the studies were quite different in terms of study design, study population, duration of treatment, doses, comparator medication, and types of glyceemic markers. Few studies measured the effect on HbA_{1c} in most diseases, with the exception of diabetes. This restricted the number of studies that we could include into the meta-analysis. In addition, there were a limited number of studies, and even fewer RCTs, in diseases such as metabolic syndrome, HF, and hyperaldosteronism, preventing us from drawing conclusions about the effects of MRAs in these patients. Also, as some studies were conducted by the same groups, there was some overlap between study populations.^{48,49} Moreover, the use of a single database may have slightly limited the number of selected articles. Although Medline is a comprehensive database of scientific publications, a second search engine may have provided additional relevant articles. Finally, only published articles were reviewed, leading to a potential publication bias. In general, studies that fail to reject the null hypothesis are less likely to be published. In our review, the absence of these studies may have resulted in an over-estimation of MRAs' glyceemic effects. Furthermore, if effects on glucose control were not part of the primary or secondary endpoints, some authors may have failed to report the effect that was measured on glycemia in their papers, as glucose markers

are routinely measured in RCTs or observational studies. This may create an outcome reporting bias. As such, it is possible that certain studies found a significant association between an MRA and glucose homeostasis, but were not published because this variable was not part of their primary endpoint and the effect on their main outcome of interest was not significant. Although less likely, this publication bias may induce an under-estimation of MRAs' glyceemic effects.

Conclusion

The results of this systematic review indicate that different studies reported different effects of SPIRO on glucose homeostasis. Although these effects could be disease-specific, the inconsistencies between the studies and the limited quality of the study designs prevent us from drawing any definitive conclusions. Even within certain diseases, results were heterogeneous. Current evidence indicates that if spironolactone has any deleterious impact on glucose homeostasis, it is likely to be modest, and perhaps transient. On the other hand, EPLE, a selective MRA, does not appear to have an effect on glycemia in any of the diseases. Similarly, canrenone, a metabolite of SPIRO, seems to have a neutral or even positive effect. In the future, further investigations will be necessary to understand whether these potential pharmacological differences are clinically significant in terms of the long-term risk of diabetes or other clinically relevant outcomes.

Conflicts of interest and sources of funding:

Sandra Korol received funding from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

Fannie Mottet received funding from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

In the last 12 months, Simon de Denus has received compensation from Pfizer for service as a consultant, was supported through grants from Pfizer, AstraZeneca, Roche Molecular Science, DalCor and Novartis.

Dr. Michel White has received research grants from Bayer, Jenssen, Novartis, and Pfizer, was a consultant for Jenssen USA and Arca Biopharma USA, and is on the speaker's bureau for

Bayer, Novartis, Pfizer, BMS, Servier, and BI.

For the remaining authors, none were declared.

References

1. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *International journal of inflammation*. 2014;2014:689360.
2. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jun 4 2014;311(21):2216-2224.
3. 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. *The New England journal of medicine*. Sep 2 1999;341(10):709-717.
4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*. Jan 6 2011;364(1):11-21.
5. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. Apr 3 2003;348(14):1309-1321.
6. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. Apr 10 2014;370(15):1383-1392.
7. Harvey AM. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *The Surgical clinics of North America*. Jun 2014;94(3):643-656.
8. O'Brien JG, Chennubhotla SA, Chennubhotla RV. Treatment of edema. *American family physician*. Jun 1 2005;71(11):2111-2117.
9. Mosenkis A, Townsend RR. Gynecomastia and antihypertensive therapy. *Journal of clinical hypertension*. Aug 2004;6(8):469-470.

10. Prisant LM, Chin E. Gynecomastia and hypertension. *Journal of clinical hypertension*. Apr 2005;7(4):245-248.
11. Satoh T, Munakata H, Fujita K, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biological & pharmaceutical bulletin*. May 2003;26(5):695-700.
12. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. Mar 2013;13(1):125-134.
13. Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence-based treatment update. *American journal of clinical dermatology*. Jul 2014;15(3):247-266.
14. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. Nov 2015;21(11):1291-1300.
15. Clore JN, Estep H, Ross-Clunis H, Watlington CO. Adrenocorticotropin and cortisol-induced changes in urinary sodium and potassium excretion in man: effects of spironolactone and RU486. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Oct 1988;67(4):824-831.
16. Krug AW, Stelzner L, Rao AD, Lichtman AH, Williams GH, Adler GK. Effect of low dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on glucose and lipid metabolism in healthy adult males. *Metabolism: clinical and experimental*. Mar 2013;62(3):386-391.
17. Schersten B, Thulin T, Kuylenstierna J, et al. Clinical and biochemical effects of spironolactone administered once daily in primary hypertension. Multicenter Sweden study. *Hypertension*. Sep-Oct 1980;2(5):672-679.
18. Plouin PF, Battaglia C, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Are angiotensin converting enzyme inhibition and aldosterone antagonism equivalent in hypertensive patients over fifty? *Am J Hypertens*. Apr 1991;4(4 Pt 1):356-362.

19. Raheja P, Price A, Wang Z, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension*. Aug 2012;60(2):319-325.
20. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2009;94(4):1361-1366.
21. Ames RP, Peacock PB. Serum cholesterol during treatment of hypertension with diuretic drugs. *Archives of internal medicine*. Apr 1984;144(4):710-714.
22. Yutaka M, Mifune M, Kubota E, Itoh H, Saito I. Comparison of effects of low dose of spironolactone and a thiazide diuretic in patients with hypertension treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin type 1 receptor blocker. *Clinical and experimental hypertension*. Nov 2009;31(8):648-656.
23. Schrijver G, Weinberger MH. Hydrochlorothiazide and spironolactone in hypertension. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Jan 1979;25(1):33-42.
24. Falch DK, Schreiner A. The effect of spironolactone on lipid, glucose and uric acid levels in blood during long-term administration to hypertensives. *Acta medica Scandinavica*. 1983;213(1):27-30.
25. Jeunemaitre X, Charru A, Chatellier G, et al. Long-term metabolic effects of spironolactone and thiazides combined with potassium-sparing agents for treatment of essential hypertension. *The American journal of cardiology*. Nov 15 1988;62(16):1072-1077.
26. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *The American journal of cardiology*. Oct 1 1987;60(10):820-825.
27. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. Apr 2007;49(4):839-845.
28. McMurray EM, Wallace IR, Ennis C, Hunter SJ, Atkinson AB, Bell PM. Effect of eplerenone on insulin action in essential hypertension: a randomised, controlled, crossover study. *Journal of human hypertension*. Oct 2014;28(10):575-578.

29. Yano Y, Hoshide S, Tamaki N, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in elderly hypertensive patients: the Jichi-Eplerenone Treatment (JET) study. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. Sep 2011;12(3):340-347.
30. Sato A, Fukuda S. Clinical effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in Japanese patients with essential hypertension. *Journal of human hypertension*. Jun 2010;24(6):387-394.
31. Garg R, Kneen L, Williams GH, Adler GK. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist on insulin resistance and endothelial function in obese subjects. *Diabetes, obesity & metabolism*. Mar 2014;16(3):268-272.
32. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 1996;81(6):2198-2203.
33. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, O'Moore-Sullivan T, Marwick TH. A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome. *JACC. Cardiovascular imaging*. Dec 2011;4(12):1239-1249.
34. Costa MB, Andrade Ezequiel DG, Morais Lovis JC, Oliveira MM, Baumgratz de Paula R. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome. *Journal of clinical hypertension*. Sep 2010;12(9):753-755.
35. Lovisi JC, Ezequiel DA, Costa MB, et al. Espironolactone improves flow-mediated vasodilatation in subjects with the metabolic syndrome. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. Dec 2011;33(4):463-466.
36. Kanchan V, Pawan K, Sudhir V, Harpreet Singh K. Effect of low-dose mineralocorticoid receptor antagonists on metabolic profile and endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Diabetes & metabolism*. Feb 2016;42(1):65-68.
37. Hwang MH, Yoo JK, Luttrell M, Meade TH, English M, Christou DD. Effect of Selective Mineralocorticoid Receptor Blockade on Flow-Mediated Dilation and Insulin

Resistance in Older Adults with Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. Oct 2015;13(8):356-361.

38. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. Effects of canrenone in patients with metabolic syndrome. *Expert opinion on pharmacotherapy*. Nov 2013;14(16):2161-2169.
39. Derosa G, Romano D, Bianchi L, D'Angelo A, Maffioli P. The effects of canrenone on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Annals of medicine*. Feb 2015;47(1):47-52.
40. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia*. May 2008;51(5):762-768.
41. Davies JJ, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. Oct 2004;47(10):1687-1694.
42. Nielsen SE, Persson F, Frandsen E, et al. Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Aug 2012;29(8):e184-190.
43. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes care*. Sep 2005;28(9):2106-2112.
44. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney international*. Dec 2005;68(6):2829-2836.
45. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *Journal of hypertension*. Nov 2006;24(11):2285-2292.
46. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type

- 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *Journal of hypertension*. Oct 2013;31(10):2094-2102.
47. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney international*. Aug 2006;70(3):536-542.
 48. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2006;91(6):2214-2217.
 49. Matsumoto S, Takebayashi K, Aso Y. The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism: clinical and experimental*. Dec 2006;55(12):1645-1652.
 50. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 2009;20(12):2641-2650.
 51. Garg R, Rao AD, Baimas-George M, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. Jan 2015;64(1):236-242.
 52. Momeni A, Behradmanesh MS, Kheiri S, Karami Horestani M. Evaluation of spironolactone plus hydrochlorothiazide in reducing proteinuria in type 2 diabetic nephropathy. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. Mar 2015;16(1):113-118.
 53. Viswanathan V, Mohan V, Subramani P, et al. Effect of spironolactone and amiloride on thiazolidinedione-induced fluid retention in South Indian patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Feb 2013;8(2):225-232.
 54. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 2006;17(12):3482-3490.

55. Davidson MB, Wong A, Hamrahian AH, Stevens M, Siraj ES. Effect of spironolactone therapy on albuminuria in patients with type 2 diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. Nov 2008;14(8):985-992.
56. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Sep 2006;1(5):940-951.
57. Joffe HV, Kwong RY, Gerhard-Herman MD, Rice C, Feldman K, Adler GK. Beneficial effects of eplerenone versus hydrochlorothiazide on coronary circulatory function in patients with diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jul 2007;92(7):2552-2558.
58. Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Angiotensin II receptor blocker combined with eplerenone or hydrochlorothiazide for hypertensive patients with diabetes mellitus. *Clinical and experimental hypertension*. 2016;38(7):565-570.
59. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Lazzari P, D'Angelo A, Mugellini A. Comparative effect of canrenone or hydrochlorothiazide addition to valsartan/amlodipine combination on urinary albumin excretion in well-controlled type 2 diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Expert opinion on pharmacotherapy*. Mar 2014;15(4):453-459.
60. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. Feb 15 2014;171(3):398-403.
61. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. May 2009;32(5):915-920.
62. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*. Aug 2012;14(8):909-915.

63. Ukena C, Dobre D, Mahfoud F, et al. Hypo- and hyperglycemia predict outcome in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: data from EPHEBUS. *Journal of cardiac failure*. Jun 2012;18(6):439-445.
64. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(1)(c) levels in patients with chronic heart failure. *American heart journal*. Nov 2010;160(5):915-921.
65. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, et al. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2013;98(9):3599-3607.
66. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, et al. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. Sep 2012;86(3):268-275.
67. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. Feb 2014;24(2):132-139.
68. Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Alacacioglu A, Sari I. Comparison of four different treatment regimens on coagulation parameters, hormonal and metabolic changes in women with polycystic ovary syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. Jan 2010;281(1):35-42.
69. Diri H, Karaburgu S, Acmaz B, et al. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(1):42-45.
70. Kebapcilar L, Bilgir O, Taner CE, et al. Oral contraceptives alone and with spironolactone increase sCD40 ligand in PCOS patients. *Archives of gynecology and obstetrics*. Mar 2010;281(3):539-543.

71. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes care*. Mar 2007;30(3):471-478.
72. Studen KB, Sebestjen M, Pfeifer M, Prezelj J. Influence of spironolactone treatment on endothelial function in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. Mar 2011;164(3):389-395.
73. Nakhjavani M, Hamidi S, Esteghamati A, Abbasi M, Nosratian-Jahromi S, Pasalar P. Short term effects of spironolactone on blood lipid profile: a 3-month study on a cohort of young women with hirsutism. *British journal of clinical pharmacology*. Oct 2009;68(4):634-637.
74. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertility and sterility*. Mar 1984;41(3):385-388.
75. Zulian E, Sartorato P, Benedini S, et al. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile. *Journal of endocrinological investigation*. Jan 2005;28(1):49-53.
76. Moghetti P, Tosi F, Castello R, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Mar 1996;81(3):952-960.
77. Wild RA, Demers LM, Applebaum-Bowden D, Lenker R. Hirsutism: metabolic effects of two commonly used oral contraceptives and spironolactone. *Contraception*. Aug 1991;44(2):113-124.
78. Kulshreshtha B, Gupta N, Ganie MA, Ammini AC. Effect of metformin and spironolactone therapy on OGTT in patients with polycystic ovarian syndrome - a retrospective analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. Oct 2012;28(10):823-826.
79. Sindelka G, Widimsky J, Haas T, Prazny M, Hilgertova J, Skrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2000;108(1):21-25.

80. Strauch B, Widimsky J, Sindelka G, Skrha J. Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance? *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2003;52(4):503-506.
81. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Sep 2006;91(9):3457-3463.
82. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *Journal of hypertension*. Oct 2007;25(10):2125-2130.
83. Hosoya K, Minakuchi H, Wakino S, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease is ameliorated by spironolactone in rats and humans. *Kidney international*. Apr 2015;87(4):749-760.
84. Michea L, Vukusich A, Gonzalez M, Zehnder C, Marusic ET. Effect of spironolactone on K(+) homeostasis and ENaC expression in lymphocytes from chronic hemodialysis patients. *Kidney international*. Oct 2004;66(4):1647-1653.
85. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Losartan reduces the onset of type 2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C. *Journal of medical virology*. Sep 2009;81(9):1584-1590.
86. Polyzos SA, Kountouras J, Zafeiriadou E, et al. Effect of spironolactone and vitamin E on serum metabolic parameters and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. Dec 2011;12(4):498-503.
87. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*. Sep 2013;73(13):1451-1462.
88. van Deursen VM, Damman K, van der Meer P, et al. Co-morbidities in heart failure. *Heart failure reviews*. Mar 2014;19(2):163-172.
89. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(8):e42551.
90. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or

death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Archives of internal medicine*. Aug 11 2008;168(15):1699-1704.

91. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC medical research methodology*. Feb 18 2014;14:25.
92. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. Sep 06 2003;327(7414):557-560.
93. Armanini D, Sabbadin C, Dona G, Clari G, Bordin L. Aldosterone receptor blockers spironolactone and canrenone: two multivalent drugs. *Expert opinion on pharmacotherapy*. May 2014;15(7):909-912.
94. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes care*. Sep 2005;28(9):2261-2266.
95. Zhao JV, Xu L, Lin SL, Schooling CM. Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. Aug 2016;10(8):671-682.
96. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Annals of internal medicine*. Jun 2 2009;150(11):776-783.
97. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. Sep 2006;20(3):337-353.
98. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 1998;83(9):3339-3345.
99. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Aug 2009;94(8):2692-2701.

100. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes care*. Jan 2007;30(1):83-88.
101. Varughese AG, Nimkevych O, Uwaifo GI. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Current hypertension reports*. Jul 2014;16(7):443.
102. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circulation. Heart failure*. Nov 2009;2(6):608-615.
103. Krarup T, Krarup T, Hagen C. Do patients with type 2 diabetes mellitus have an increased prevalence of Cushing's syndrome? *Diabetes/metabolism research and reviews*. Mar 2012;28(3):219-227.
104. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail*. Jun 2009;15(5):442-450.
105. Jankowska EA, Drohomirecka A, Ponikowska B, et al. Deficiencies in circulating testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate, and depression in men with systolic chronic heart failure. *European journal of heart failure*. Sep 2010;12(9):966-973.
106. Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S, Khawaja N, Robert AA, Ajlouni K. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of family & community medicine*. Sep 2013;20(3):179-186.
107. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *The Journal of endocrinology*. Mar 2014;220(3):R37-55.

Tables

Table 1. Results for healthy volunteers

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Clore J.N. [15]	1988	Prospective, no randomization reported	18 men on normal diet	10 days	First period: 5 days electrolyte stabilization followed by 5 days of steroid administration (ACTH or cortisol) Second study period, days 1 to 10: SPIRO 100 mg every 6 hours (with ACTH or cortisol) Other: RU486 (glucocorticoid receptor antagonist) every 6 hours with cortisol or alone	SPIRO did not affect progressive increase in cortisol and 17OHCS excretion during ACTH or cortisol administration, SPIRO did not affect the increase in glucose caused by administration of cortisol RU486: significantly lower glucose concentration, failure of insulin to increase during cortisol administration compared to control value
Krug A.W. [16]	2013	Prospective, no control group	13 healthy adult males	14 days	EPLE 50 mg/d	No change in HOMA-IR, insulin or glucose

17OHCS=17 hydroxycorticosteroid, ACTH=adrenocorticotrophic hormone, EPLE=eplerenone, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, SPIRO=spironolactone.

Table 2. Results for hypertension

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Scherstén B. [17]	1980	Prospective, double-blind, multicenter (crossover)	45 patients with primary hypertension	11 months	SPIRO 50, 100, 200 mg and placebo: 3 treatment periods of 2 months, intervening placebo periods 1-2 months	No change in glucose levels
Plouin PF. [18]	1991	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	75 hypertensive patients aged 50 years and older, with 25 per group (9 patients withdrawn during trial, 5 from SPIRO group)	8 weeks (after 2-week run-in period)	SPIRO 37.5-75 mg/d (high dose if diastolic blood pressure >90 mmHg) versus perindopril 4-8 mg/d versus placebo	Effect on fasting blood glucose not significantly different between groups (week 0 to week 8: placebo 5.1±0.1 to 5.0±0.1 mmol/L; perindopril 5.0±0.1 to 4.9±0.1 mmol/L; SPIRO 4.9±0.1 to 4.8±0.1 mmol/L; treatment-time interaction p>0.9)
Raheja P. [19]	2012	Randomized, single-blind, crossover design	17 patients with hypertension	12 weeks	Chlorthalidone or chlorthalidone with SPIRO 25mg/d or chlorthalidone with irbesartan	SPIRO attenuated insulin resistance caused by chlorthalidone: SPIRO returned HOMA-IR and serum insulin levels to baseline values Difference chlorthalidone vs. chlorthalidone with SPIRO: Glucose p < 0.05 HOMA-IR p < 0.01
Menon D.V. [20]	2009	Randomized, single-blind, crossover study	23 patients with hypertension	3 months	SPIRO 50-75 mg/d or chlorthalidone	Increase in plasma glucose from 92.2±2.0 to 99.6±2.7 (p<0.01 versus baseline) with SPIRO versus similar increase in comparator chlorthalidone 101.6±3.3 (p<0.01 versus baseline) (ANOVA p=0.001 difference between baseline and 2 treatment phases)

						No effect on insulin, QUICKI or HOMA-IR, contrary to chlorthalidone
Ames R.P. [21]	1984	Randomized, unblinded study Patients recruited from MRFIT trial (randomized primary prevention trial)	23 patients with hypertension (11 on SPIRO): men on diuretics with increased cholesterol	2 to 4 months	SPIRO (11 patients) versus chlorthalidone (10 patients) or HCTZ (2 patients) Same dose as chlorthalidone	Fasting glucose levels lower during period of treatment with SPIRO than with chlorthalidone ($p < 0.05$), but no significant change observed within SPIRO group
Yutaka M. [22]	2009	Prospective, randomized trial	64 patients with hypertension	6 months	SPIRO 25 mg vs. HCTZ 2 mg 3 days/week (added to baseline antihypertensive therapy ACE inhibitor/ARB)	No significant change in either group in fasting plasma glucose or fasting plasma insulin Borderline significant decrease in HbA _{1c} with SPIRO (5.4 ± 0.4 to $5.3 \pm 0.4\%$, $p = 0.0471$)
Schrijver G. [23]	1979	Prospective, double-blind, randomized study	49 patients with mild to moderate essential hypertension	12 weeks	HCTZ 100 mg/d or SPIRO 100 mg/d or SPIRO 200 mg/d or SPIRO 400 mg/d; After 8 weeks: each group divided into one subgroup with addition of 100 mg/d HCTZ and another subgroup with addition of placebo	Single-drug treatment phase: significant rise in blood glucose only with SPIRO 400 mg/d ($p < 0.05$) Double-drug treatment phase: significant decrease in glucose levels with SPIRO 100 mg/d plus placebo ($p < 0.05$) and significant increase in glucose levels with SPIRO 400 mg/d plus placebo ($p < 0.05$)
Falch D.K. [24]	1983	Prospective, no randomization, no control group	15 males with primary hypertension	1 year	SPIRO 100 mg/d (measure at baseline, 6 and 12 months)	Glucose unchanged, transient increase in insulin of 78.8% after 6 months, AUC unchanged for glucose, and transient increase at 6 months of insulin response curve by 55.2%, H indices unchanged: transient glucose intolerance HbA _{1c} unchanged from 6 to 12 months (not measured at baseline)

Jeunemaitre X. [25]	1988	Observational cohort study, patients referred to the St. Joseph and Broussais hypertension clinics in Paris between January 1 st 1976 and January 1 st 1986	300 patients in study (100 on SPIRO) with essential hypertension	From 1976 to 1986 (mean 20 months)	SPIRO or HCTZ with amiloride or cyclothiazide with triamterene, mean dose 98 mg	No change in fasting blood glucose with SPIRO, slight increase with HCTZ-amiloride (phenomenon of regression to the mean)
Jeunemaitre X. [26]	1987	Observational prospective cohort study: information prospectively collected from data bank from 1976 to 1985 (20 812)	182 patients with essential hypertension	691 days (23 months, almost 2 years)	SPIRO monotherapy, mean dose 96.5 mg	No significant change in glucose levels (slight increase in men)
Chapman N. [27]	2007	Substudy of a large-scale, multicenter, randomized, open-label, controlled trial: observational, not placebo-controlled	1141 patients with essential hypertension, prescribed SPIRO as a fourth line antihypertensive agent	1.3 years (median duration treatment)	SPIRO, median dose 25 mg, randomly assigned to either amlodipine or atenolol	Modest but significant increase in fasting plasma glucose: 7.11 (2.62) to 7.30 (2.75)-mean difference 0.19 (p=0.005)
McMurray E.M. [28]	2014	Randomized, controlled, double-blind, crossover trial	15 patients with essential hypertension	12 weeks each treatment (6 weeks washout from	EPL 25 mg twice/d vs. doxazosin 2 mg twice/d	No significant differences in fasting glucose and fasting insulin between treatments Glucose clamp studies: Insulin sensitivity similar in both treatments (p=0.83)

				antihypertensive medication, 12 weeks treatment, 6 weeks washout, 12 weeks crossover medication)		Small difference in insulin concentration in last 30 minutes of insulin infusion No significant difference in endogenous glucose production or peripheral glucose utilization rates (Non significant lower endogenous glucose production following treatment with eplerenone 2.0 (0.8) $\mu\text{mol/kg} \times \text{min}$ versus 4.1 (0.9) $\mu\text{mol/kg} \times \text{min}$ after doxazosin (p=0.085)
Yano Y. [29]	2011	Prospective, no control group	20 elderly patients with essential hypertension	24 weeks	EPLE 25 mg/d (10 patients), 50 mg/d (10 patients): mean 37.5 \pm 12.8 mg/d (added to ACE inhibitor/ARB)	No significant change in fasting glucose (p=0.846) and insulin (p=0.466)
Sato A. [30]	2010	Prospective, open label, no control group	68 patients with essential hypertension	24 weeks	EPLE 50 mg (in addition to an ACE inhibitor imidapril or long acting CCB amlodipine)	No change in HbA _{1c}

AUC=area under curve, EPLE=eplerenone, HbA_{1c}=glycated hemoglobin, HCTZ=hydrochlorothiazide, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI=quantitative insulin sensitivity check index, SPIRO=spironolactone, TCTZ=trichlormethiazide.

Table 3. Results for obesity or metabolic syndrome

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Garg R. [31]	2014	Placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel group study	32 obese individuals (BMI > 30kg/m ²)	6 weeks	SPIRO 50 mg/d vs. placebo	No significant effect on HOMA, area under the curve for insulin or glucose, insulin sensitivity index in either groups
Lovejoy JC. [32]	1996	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial, 3 groups matched by a blocking strategy for age, waist to hip ratio, and blood pressure	30 healthy obese postmenopausal women, 10 in each group (3 dropped-out, 1 from SPIRO group)	9 months	SPIRO 75 mg/d versus nandrolone decanoate 30 mg/2 weeks (weak androgen) versus placebo, added to low-fat weight reducing diet	No significant treatment effects on fasting glucose, insulin, insulin sensitivity index (S _I), glucose effectiveness (S _G), iv glucose tolerance (K _G)
Kosmala W. [33]	2011	Prospective, double-blinded, parallel-group, placebo-controlled trial	80 patients (40 patients on SPIRO) with metabolic syndrome (already treated with angiotensin II inhibition)	6 months	SPIRO 25 mg/d vs. placebo	No significant changes in fasting insulin, fasting glucose or HOMA-IR
Costa M.B. [34]	2010	Prospective, double-blind, no randomization, no crossover: SPIRO followed by placebo in all patients	11 patients with metabolic syndrome and hypertension	Washout period of 2 weeks, 8 weeks of treatment with SPIRO, 8 weeks of	SPIRO 25-50 mg/d vs. placebo	No significant changes in glucose metabolism (but in table significant decrease in glucose in SPIRO phase, and slight decrease in HOMA IR) Glucose: basal 99±9.2 mg/dL, SPIRO 86±14.2 mg/dL (p<0.05), placebo 86±12.7 mg/dL;

				treatment with placebo		HOMA-IR: basal 3.3±2.49, SPIRO 2.7±1.95 (p not indicated so probably p>0.05), placebo 2.4±1.66 Comparator: Decrease, but no change between SPIRO and placebo
Lovisi J.C.M. [35]	2011	Prospective, no control group	19 patients with metabolic syndrome	16 weeks	SPIRO 50 mg/d	Non significant improvement in HOMA-IR 4.52±6.85 to 3.6±2.25 (p=0.580) Small non significant increase in glucose (not mentioned in article): 92.1±8.19 to 93.4±9.31 (p=0.460)
Kanchan V. [36]	2016	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study	60 patients (20 per group) with metabolic syndrome	12 weeks	SPIRO 25 mg/d vs. EPLE 25 mg/d vs. placebo	No significant effect on fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, or HOMA-IR
Hwang M.H. [37]	2015	Balanced (by sex), randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study	8 patients with metabolic syndrome	3 months (one month treatment periods separated by one month washout period)	EPLE 100 mg/d vs. placebo	No change in insulin resistance (HOMA-IR 1.04±0.26 vs. 1.38±0.50, p=0.6) Alternate hypothesis was that it would exert a beneficial effect (no precision whether t-test was one-sided)
Derosa G. [38]	2013	Double-blind, placebo-controlled study	145 patients (141 completed) with metabolic syndrome	6 months	Canrenone 50 mg/day for 3 months, then 50 mg twice a day till 6 months (patients with metabolic syndrome and blood pressure >130/85 mmHg)	Significant decrease in fasting plasma glucose (118.3 ± 7.2 to 95.8 ± 4.6 mg/dL, p < 0.05) compared with baseline Significant decrease in fasting plasma insulin (16.8 ± 4.9 to 10.1 ± 3.2 µU/ml) and HOMA-IR (4.91 ± 1.07 to 2.39 ± 0.58) compared with baseline (p < 0.05) and placebo (p < 0.05)

					versus placebo (patients without the blood pressure characteristic)	Significant increase in M value (insulin sensitivity – 2.82±0.71 to 3.29±0.96) $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ compared with baseline ($p < 0.05$) and placebo ($p < 0.05$)
Derosa G. [39]	2015	Double-blind, placebo-controlled study	156 patients (153 completed the study) with metabolic syndrome	6 months	Canrenone 50 mg/d for 3 months, then 50 mg twice/d until end of study (patients with metabolic syndrome and blood pressure >130/85 mmHg) versus placebo (patients without the blood pressure characteristic)	Fasting plasma glucose: Significantly decreased with canrenone (117±7.4 to 98.2±5.0 mg/dL), $p < 0.05$ versus baseline, $p < 0.05$ versus placebo No decrease in placebo

BMI=body mass index, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, M-value=insulin sensitivity, SPIRO=spironolactone.

Table 4. Results for diabetes

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Swaminathan K. [40]	2008	Randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study	50 patients with diabetes and hypertension (38 completed the study)	10 weeks (4 week treatment periods separated by 2 weeks washout)	SPIRO 25-50 mg/d or placebo for 4 weeks, then 2 weeks of washout, then 4 weeks crossover	Significant increase with SPIRO: 0.21% in HbA _{1c} compared to placebo (p=0.01), mean difference in cortisol of 92.4 nmol/l compared to placebo (p=0.003) Worse effect with SPIRO
Davies J.I. [41]	2004	Prospective, randomized, double-blind trial (crossover)	42 patients with diabetes, without heart failure (baseline characteristics compared with healthy volunteers)	10 weeks (one month treatment periods separated by 2-week washout periods)	SPIRO 50 mg/d or placebo for 1 month, then 2 week washout, then 1 month crossover	Significant increase with SPIRO in HbA _{1c} of 0.24±0.08% (p=0.003) and cortisol (508.9 (157.4) nmol/l versus placebo 455.8 (151.3) nmol/l; p<0.05) No change in fasting glucose
Nielsen S.E. [42]	2012	Double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study	21 patients with type I diabetes and microalbuminuria	4 months (60 days each treatment period)	SPIRO 25 mg/d or placebo	Significant increase in HbA _{1c} with SPIRO from 8.2 ±0.2 to 8.6 ±0.2% (p=0.019)
Rossing K. [43]	2005	Randomized, double-blind, crossover study	21 patients with type II diabetes and nephropathy (20 patients completed)	16 weeks (8 week treatment periods)	SPIRO 25 mg/d for 8 weeks or placebo for 8 weeks	Slight but statistically significant increase from 7.8 ±0.4 to 8.1±0.3 % (mean difference of 0.3; p=0.03) in HbA _{1c}
Schjoedt K.J. [44]	2005	Double-blind, randomized, crossover trial	20 patients with diabetes and	4 months (2 month)	SPIRO 25 mg/d or placebo	Non significant increase in HbA _{1c} from 8.4 (0.2) to 8.6 (0.2)%, mean difference 0.2 (-0.01 to 0.4)

			macroalbuminuria	treatment periods)		Worse effect with SPIRO (p=0.056)
van den Meiracker A.H. [45]	2006	Placebo-controlled, double-blind, parallel group trial	59 patients with type II diabetes, macroalbuminuria, diagnosis of diabetic nephropathy (53 remained)	1 year	SPIRO 25-50 mg/d or placebo	Glycemic control not changed, average change in HbA _{1c} of 0.03 (-0.34 to 0.42)% with SPIRO, versus placebo 0.14 (-0.22 to 0.05)% (p-value not given)
Oxlund C.S. [46]	2013	Investigator-initiated, prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial	119 patients with diabetes and resistant hypertension (112 completed study)	16 weeks	SPIRO 25mg (57 patients completed, HbA _{1c} analyzed for 61 patients) or placebo (55 patients completed, HbA _{1c} analyzed for 58 patients) added to previous triple antihypertensive treatment Uptitration to 50 mg if blood pressure not lowered	No change in HbA _{1c} (p = 0.22)
Schjoedt K.J. [47]	2006	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial	20 patients with type I or type II diabetes,	4 months (2 month treatment periods)	SPIRO 25mg/d or placebo	No change in HbA _{1c} (p = 0.20)

			diabetic nephropathy, hypertension			
Takebayashi K. [48]	2006	Randomized, parallel-group	37 patients with type II diabetes and diabetic nephropathy (25 matched controls)	3 months	SPIRO 50 mg/d (23 patients) or amlodipine (14 patients)	Significant increase in HbA _{1c} from 7.6±1.4 to 8.2±1.4% (p=0.0059) with SPIRO, versus non significant increase in comparator amlodipine 7.7±1.8 to 7.5±1.4% (p=0.702) Difference between 2 groups p=0.0624 No change in fasting plasma glucose (p=0.1859)
Matsumoto S. [49]	2006	Prospective, randomized	33 patients with diabetes, nephropathy, without clinically apparent symptoms of chronic HF (22 on SPIRO, 11 on amlodipine) Clinical characteristics of diabetic patients also compared to 25 healthy volunteers	3 months	SPIRO 50 mg/d or amlodipine	Significant increase in HbA _{1c} from 7.6±1.4 to 8.2±1.5% (p=0.0025) and adiponectin only with SPIRO No values reported for amlodipine or the comparison between groups No changes in fasting plasma glucose, insulin, or HOMA-IR
Mehdi U.F. [50]	2009	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	81 patients with diabetes, hypertension, and albuminuria (27 on SPIRO-	48 weeks	SPIRO 25 mg/d or placebo or losartan, with lisinopril	No change in HbA _{1c} Glucose levels fluctuated similarly in the groups Fasting glucose was lower at baseline in SPIRO group

			17 patients completed)			
Garg R. [51]	2015	Double-blind, randomized, controlled study	69 randomized (64 patients completed) with type II diabetes	3 month run-in phase with enalapril, 6 months study	SPIRO 25 mg vs. HCTZ 12.5 mg vs. placebo	No significant changes between groups (SPIRO vs. HCTZ glucose p=0.99, HbA _{1c} p=0.94; SPIRO vs. HCTZ+placebo glucose p=0.52, HbA _{1c} p=0.64) SPIRO: change in HbA _{1c} 0.16±0.39% and glucose 10.5±23.9 mg/dL
Momeni A. [52]	2015	Randomized, double-blind trial	60 patients with type II diabetes and nephropathy	3 months	SPIRO 50 mg/d plus placebo vs. SPIRO 50 mg/d plus HCTZ 25 mg/d vs. HCTZ 25 mg/d plus placebo	SPIRO with placebo or SPIRO with HCTZ: no significant change in fasting blood sugar, 2-hour post-prandial blood sugar, 5 PM blood sugar, or HbA _{1c} HCTZ with placebo: significant increase in fasting blood sugar compared to baseline No significant difference between groups
Viswanathan V. [53]	2013	Randomized, open label, placebo-controlled study	260 patients with type II diabetes (180 randomized)	24 weeks (4-week run-in period with rosiglitazone)	SPIRO 50 mg/d with rosiglitazone or amiloride with rosiglitazone or placebo with rosiglitazone	Improvement in HbA _{1c} in all 3 groups from 0.8 to 1% (due to the use of rosiglitazone in all groups) SPIRO: significant decrease in HbA _{1c} by 0.94 (1.6 to 0.27, p=0.008)
Karalliedde J. [54]	2006	Multicenter, open-label, randomized, parallel-group, proof of concept study	260 patients with type II diabetes	7 days (with previous 12-weeks treatment with rosiglitazone)	Rosiglitazone with 50 mg SPIRO (but average 69 mg) vs. rosiglitazone with	No significant changes in glycemic control in any of the groups (fasting plasma glucose and HbA _{1c})

				e), safety assessment s for another 3 to 4 weeks	furosemide vs. rosiglitazone with HCTZ vs. rosiglitazone alone vs. withdrawal of rosiglitazone	
Davidson M.B. [55]	2008	Prospective, open label trial, no randomization, no control group	24 patients with type II diabetes and albuminuria (11 with microalbuminuria and 13 with macroalbuminuria)	12 weeks (initial observation al 4 weeks, 4 weeks treatment with SPIRO, 4 weeks follow-up without treatment)	SPIRO 25 mg/d	No changes in glucose throughout the duration of the study
Epstein M. [56]	2006	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	268 patients with diabetes (91 EPLE 50mg, 86 EPLE 100mg, 91 placebo)	12 weeks of treatment (with a 2-4 week open label run-in period with enalapril)	EPLE 50 mg or 100 mg or placebo (with enalapril 20 mg/d)	No change in HbA _{1c}
Joffe H.V. [57]	2007	Randomized, double-blind crossover study	16 patients with diabetes, albuminuria, no clinical cardiovascular disease	16 weeks (6 week treatment periods separated by 4 weeks washout)	EPLE 50 mg with placebo vs. HCTZ with placebo for 6 weeks, then 6 weeks crossover (4	No change in HbA _{1c} , glucose or fructosamine

					weeks washout)	
Karashima S. [58]	2016	Randomized controlled trial	50 patients (25 per group; 45 patients completed the study, 23 in EPLE group and 22 in HCTZ group) with type II diabetes and essential hypertension	12 months	EPLE 50 mg/d versus HCTZ (added to candesartan 8 mg)	EPLE: no significant effect on HbA _{1c} , fasting plasma glucose, HOMA-R, HOMA-β; significant increase in adiponectin (2.2±0.3 to 2.6±0.4 ng/mL; p<0.05) HCTZ: significant increase in HbA _{1c} (6.36±0.18 to 6.50±0.20%) No significant difference between groups
Fogari R. [59]	2014	Prospective, randomized, probably double-blind, parallel group study	120 patients with type II diabetes, hypertension and microalbuminuria	6 months	Canrenone 25 mg vs. HCTZ 12.5 mg (dose doubled if uncontrolled blood pressure), both added to valsartan plus amlodipine	No changes in fasting plasma glucose or HbA _{1c} in either group

EPLE=eplerenone, HbA_{1c}=glycated hemoglobin, HCTZ=hydrochlorothiazide, HF = heart failure, SPIRO=spironolactone.

Table 5. Results for heart failure

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Ogino K. [60]	2014	Double-blind, randomized, controlled, crossover study	16 patients with chronic heart failure	32 weeks (16 week treatment periods – with 4-week washout period)	SPIRO 25 mg/d vs. furosemide 20 mg/d	No change in fasting plasma glucose Improvement in fasting insulin (5.3 ± 0.5 to $2.8 \pm 0.4 \mu\text{U/mL}$, $p=0.001$) and HOMA-IR (1.42 ± 0.17 to 0.71 ± 0.10 , $p=0.004$) with SPIRO, but not with furosemide (difference between groups: $p=0.0001$ for insulin and $p=0.0005$ for HOMA-IR)
Preiss D. [61]	2009	Retrospective cohort study: substudy of CHARM	1620 nondiabetic patients with chronic heart failure	Median of 2.8 years	Candesartan or placebo	SPIRO not an independent predictor of incident diabetes; $p=0.25$ in the multiple logistic regression model (significant in univariate logistic regression $p=0.03$)
Preiss D. [62]	2012	Substudy of EMPHASIS (randomized, double-blind, placebo-controlled trial)	1846 patients with systolic heart failure, without baseline diabetes (from 2737 EMPHASIS)	Maximum of 21 months	EPLE up to 50 mg/d or placebo	No effect on onset of diabetes with EPLE
Ukena C. [63]	2012	Substudy of EPHEBUS study (multicenter, randomized, double blind trial)	6497 patients with acute myocardial infarction, $\text{LVEF} \leq 40\%$, clinical signs of HF (3 262 EPLE and 3 235 placebo)	Maximum mean range of follow-up 16 ± 7 months	EPLE 25 to 50 mg or placebo	No significant interaction between EPLE and blood glucose levels regarding clinical outcomes

Yamaji M. [64]	2010	Prospective, open-label, randomized Blinding not mentioned	107 patients with mild chronic HF, NYHA II-IV, HF (34 SPIRO, 73 EPLE)	4 months	SPIRO 25 mg/d or EPLE 50mg/d	SPIRO: significant increase in serum cortisol from 11.3 to 14.7 (p=0.003) and HbA _{1c} from 5.6 to 5.8 (p<0.0001); significant decrease in adiponectin (p<0.0001) EPLE: no change observed Between groups: statistically significant difference in cortisol (p=0.003), HbA _{1c} (p=0.0006), and adiponectin (p=0.03) Significant positive correlation between change in cortisol and change in HbA _{1c} with SPIRO (p=0.003)
----------------	------	---	---	----------	------------------------------	--

EPLE=eplerenone, HF = heart failure, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, SPIRO=spironolactone.

Table 6. Results for PCOS and hirsutism

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Ganie M.A. [65]	2013	Open-label, randomized study	198 women with PCOS (169 women completed)	6 months	SPIRO 50mg/day or metformin 500 mg twice/day or combination	SPIRO alone: significant decrease in post-OGTT glucose and area-under-curve glucose; significant change in plasma insulin and OGTT-derived insulin sensitivity indices Combination SPIRO with metformin: superior improvement
Vieira C.S. [66]	2012	Randomized, controlled, open-label clinical trial	50 women (then 41) with PCOS	12 months	SPIRO 100 mg/d with oral contraceptive OC (2mg chlormadinone and 30 mcg ethinyl estradiol) versus OC alone	3% reduction in mean glucose with SPIRO (p=0.01), no change in other parameters (insulin and HOMA-IR) OC: 5% decrease in mean glucose (p<0.01) No significant difference between groups
Mazza A. [67]	2014	Prospective randomized study	56 overweight or obese patients with PCOS	6 months	SPIRO 25 mg/d with metformin 1700 mg/d and hypocaloric diet versus metformin 1700 mg/d alone with hypocaloric diet	Fasting glucose, serum insulin and HOMA-IR index values significantly decreased in both groups (p < 0.001) Non significant difference between groups (except significant difference 120' glucose between groups p<0.001)
Kebapcilar L. [68]	2010	Randomized	48 women with PCOS (12 with SPIRO)	3 months	SPIRO 100 mg/d with ethinyl estradiol plus cyproterone acetate (EE/CA) versus EE/CA alone versus EE/CA with metformin versus metformin	Significant reduction in insulin from 22.3±6,1 to 19.8±5.2 (p=0.002) and HOMA-IR from 4.6±1.4 to 4.0±1.2 (p=0.002) with combination SPIRO and EE/CA In all groups (EE/CA-metformin more effective therapeutic option, may be due to beneficial effect on IR-significant decrease)

Diri H. [69]	2016	Randomized controlled trial	37 women with PCOS (18 patients on SPIRO alone, 19 patients on combination therapy)	12 months	SPIRO 100 mg/d versus SPIRO 100 mg/d with metformin 2000 mg/d (SPIRO titrated in the first week from a starting dose of 50 mg/d in both groups)	SPIRO alone: non significant decrease in HOMA-IR (1.09±0.2 to 1.01±0.2) No significant difference between groups in HOMA-IR
Kebapcilar L. [70]	2010	Randomized	56 women with PCOS (28 with SPIRO)	3 months	SPIRO 100 mg/d with EE/CA versus EE/CA	Significant reduction in insulin from 19.7±4.8 to 17.9±4.0 µIU/mL (p=0.001) and HOMA-IR from 3.8±1.2 to 3.4±1.0 with combination SPIRO and EE/CA Significant reduction in insulin and HOMA-IR also with EE/CA alone (p<0.001)
Meyer C. [71]	2007	Open-label controlled trial	100 overweight women with PCOS (33 on SPIRO, 31 on high dose OC, 36 on metformin)	6 months	SPIRO 50 mg b.d. with oral contraceptive or metformin or high dose oral contraceptive	No change in insulin resistance with SPIRO Insulin resistance improved with metformin; high dose OC: AUC insulin increased
Studen K.B. [72]	2011	Prospective, no control group	30 non obese patients with PCOS and 20 controls	6 months (21 days treatment, 7 days pause) for PCOS patients	SPIRO 100 mg/d	No change in HOMA-IR before and after treatment
Nakhjavani M. [73]	2009	Prospective, no control group	27 patients with hirsutism enrolled (20 with PCOS and	3 months	SPIRO average 100 mg/d	No significant change in glucose

			7 with idiopathic hirsutism) Initially 53 recruited			
Shoupe D. [74]	1984	Prospective, no control group (spironolactone not compared to any comparator)	14 patients with idiopathic hirsutism IH (all on SPIRO), 13 patients with polycystic ovarian syndrome PCOS (5 on SPIRO), 6 healthy controls	2 weeks	SPIRO 100 mg/d (All IH patients and 5 PCOS patients)	IH: no effect on IRI or T PCOS: significantly lowered T and IRI IRI: 20.0±2.2 to 11.2±2.0 with SPIRO in PCOS (p < 0.05 compared to baseline)
Zulian E. [75]	2005	Prospective clinical trial, no control group (only addition of diet to overweight patients)	25 patients with PCOS	12 months	SPIRO 100 mg/d and food restriction	Improvement observed in women with food restriction and weight loss (insulin at 60min after 75g glucose load, HOMA-IR, AUC insulin), and no negative long-term effect observed (since there is no control group, improvement is probably due to weight loss, not SPIRO)
Moggetti P. [76]	1996	Prospective, different medication prescribed based on patient's symptoms	43 women with hyperandrogenism (hirsutism and/or PCOS), and 12 healthy controls	3-4 months (6 patients on SPIRO reexamined after 1 year)	SPIRO 100 mg/d or flutamide or buserlin	No change in plasma glucose or insulin with SPIRO Improvement in insulin sensitivity: insulin resistance improved by 63.3 and 43.2% at low and high insulin infusion rates, respectively Not statistically significant in overweight patients (obesity determines insulin resistance) Increase in insulin sensitivity regardless of drug
Wild R.A. [77]	1991	Prospective, assigned to treatment based on	51 women with hirsutism	9 months (evaluate at baseline,	SPIRO 200 mg/d or oral contraceptives (ethinyl estradiol 35 µg with	Increase in fasting insulin with SPIRO (p<0.05) in figure 2 No effect with comparator

		contraceptive need		3 months, and 9 months)	norethindrone 0.4 mg or ethinyl estradiol 30 µg with norethindrone acetate 1.5mg)	
Kulshreshta B. [78]	2012	Retrospective, observational analysis	88 patients with PCOS (46 on SPIRO, 13 with AGT)	6 months	SPIRO 50-75 mg/d or metformin	<p><i>SPIRO:</i> <i>Pre-OGTT:</i> Non significant increase in insulin: 13.1±11.4 to 18.3±23.7 (p=0.07) No significant change in glucose (p=0.97) Borderline increase in HOMA-IR: 3.1±3.4 to 4.3±6.0 (p=0.088) <i>Post-OGTT:</i> Significant reduction in 2-hour insulin: 85.9±104.0 to 69.0±81.7 (p=0.02)</p> <p><i>Metformin:</i> <i>Pre-OGTT:</i> Significant decrease in insulin: 17.7±16.8 to 11.0±6.3 (p=0.042) No significant change in glucose (p=0.17) Significant decrease in HOMA-IR: 3.8±3.3 to 2.5±1.3 (p=0.04) <i>Post-OGTT:</i> Significant decrease in 2-hour glucose (135.9±47.6 to 121.9±42.3 mg/dL, p=0.008), 1-hour insulin (155.9±102.4 to 74.9±63.1, p=0.00), and 2-hour insulin (97.2±60.9 to 61.4±79.3, p=0.01)</p>

AGT=abnormal glucose tolerance, AUC=area under curve, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, IH=idiopathic hirsutism, IRI=fasting immunoreactive insulin, NGT=normal glucose tolerance, OC=oral contraceptive, OGTT=oral glucose tolerance test, PCOS=polycystic ovary syndrome, SPIRO=spironolactone, T=testosterone.

Table 7. Results for hyperaldosteronism

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Sindelk a G. [79]	2000	Prospective	9 patients with primary hyperaldosteronism (5 patients with aldosterone producing adenoma and 4 patients with idiopathic hyperaldosteronism and bilateral hyperplasia) Healthy controls matched by age and BMI for each group	6 months	SPIRO 100-150 mg/d for the 4 patients with idiopathic hyperaldosteronism Unilateral adrenalectomy for the 5 patients with aldosterone producing adenoma	SPIRO: Slight increase in HbA _{1c} (p<0.05) Worsening in insulin action (glucose disposal rate, insulin sensitivity index, metabolic clearance rate of glucose) Adrenalectomy: improvement in insulin action
Strauch B. [80]	2003	Prospective, no randomization	24 patients with primary hyperaldosteronism (APA or IHA, 11 with IHA on SPIRO)	Mean follow-up of 3.6 years	SPIRO 50-75 mg/d (IHA patients) or adrenalectomy (APA patients)	Slight increase in plasma glucose during total glucose tolerance test (OGTT), may be explained by higher BMI in the IHA group APA (surgery): no improvement in glucose levels
Catena C. [81]	2006	Prospective study with follow-up, parallel	47 patients with aldosteronism (27 SPIRO: 5 had adrenal adenomas, 22 had idiopathic aldosteronism), 247	Average follow-up of 5.7 years	SPIRO 50-300 mg/d or surgical treatment (unilateral adrenalectomy)	6 months: restored to normal, but long-term follow-up: non significant changes in glucose

			patients with essential hypertension, 102 normotensive patients (tumoral or idiopathic) primary aldosteronism			metabolism (no further change) (Glucose, insulin, C-peptide, fasting insulin to glucose ratio, hyperinsulinemic-euglycemic clamp (20 patients), OGTT, AUC glucose and insulin)
Mosso L.M. [82]	2007	Non interventional, cross-sectional	30 patients with PA (19 PA on SPIRO) and 60 patients with EH (controls)	6 months	SPIRO 25 mg/d, dose increased until PRA and blood pressure normalized	Increase in insulin from 8.68±5.33 to 13.39±6.66 (p=0.048) and C-peptide from 0.82±0.57 to 3.32±1.24 (p<0.001), no changes in glucose, HOMA-IR or HOMA-βF

APA=aldosterone producing adenoma, AUC=area under curve, BMI=body mass index, EH=essential hypertension, HbA_{1c}=glycated hemoglobin, HOMA-βF=homeostatic model assessment of β-cell function, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, IHA=idiopathic hyperaldosteronism, OGTT=oral glucose tolerance test, PA=primary aldosteronism, PRA=plasma renin activity, SPIRO=spironolactone.

Table 8. Results for other conditions

Author	Year	Study design	Patients Disease	Follow-up	Medication Dose	Results of markers
Hosoya K. [83]	2015	Prospective, randomized, placebo-controlled	24 patients with chronic kidney disease	6 months	SPIRO 25 mg/d or placebo	Significant decrease in HOMA-IR and fasting insulin with SPIRO versus control group: % change HOMA-IR control 29.0±13.1 versus SPIRO -53.7±6.5, p<0.01 % change fasting insulin control 25.7±11.7 versus SPIRO -51.2±7.1, p<0.01
Michea L. [84]	2004	Sequential, fixed-dose, probably double-blind, single-center study	9 patients with anuria and hemodialysis	8 weeks (2 weeks pre-drug period, 2 weeks SPIRO, 2 weeks washout, 2 weeks placebo)	SPIRO 50 mg or placebo 3 times/week; Potassium-carbohydrate load at pre-drug and end of each period	No significant difference between the 3 phases in plasma glucose or insulin, before and after potassium-carbohydrate load
Arase Y. [85]	2009	Retrospective cohort study	240 patients with hypertension, hepatitis C virus, chronic liver disease (80 on losartan and 160 on SPIRO as controls)	Mean of 5.4 years	SPIRO 25 or 50 mg/d (control group) or losartan	Greater onset of T2DM with SPIRO: 14.4% rate versus 5.4% with losartan (p=0.025)

Polyzos S.A. [86]	2011	Preliminary results of a single-centered randomized controlled trial Parallel	20 patients with non alcoholic fatty liver disease (10 on SPIRO with vitamin E)	52 weeks planned (interim analysis at 8 weeks)	SPIRO 25 mg/d with vitamin E or vitamin E alone	SPIRO with vitamin E: No difference in glucose Favorable effect on insulin 15.3 ±2.7 to 10.3±1.6 (p<0.05) and HOMA-IR 4.4±0.9 to 2.8±0.5 (p<0.05) Non significant increase in QUICKI Vitamin E alone: no change, or positive non significant change
-------------------	------	---	---	--	---	--

HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, QUICKI=quantitative insulin sensitivity check index, SPIRO=spironolactone, T2DM=type 2 diabetes mellitus.

Table 9. Summary of results

Health condition	Results
Healthy volunteers	<p>Few studies: 2 prospective studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 on spironolactone (no randomization reported) • 1 on eplerenone (no control group) <p>Small sample sizes: 13-18 patients Short duration: 10-14 days Doses: 100 mg spironolactone, 50 mg eplerenone Measured biomarkers: glucose, insulin, HOMA-IR (HbA_{1c} or diabetes not evaluated) Results: spironolactone and eplerenone exert a neutral effect</p>
Hypertension	<p>Multiple studies (14):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 studies with spironolactone (7 RCTs, 1 prospective non-randomized without controls, 3 observational) • 3 studies with eplerenone (1 RCT, 2 prospective without control groups) <p>Varied sample sizes: 15-1141 patients Varied duration: 2 months to 10 years Doses: spironolactone 25-100 mg (except one study with 200 mg and another study with 400 mg), eplerenone 25-50 mg Measured biomarkers: glucose, insulin, AUC glucose, AUC insulin, HOMA-IR, QUICKI, HbA_{1c} (only in 3 studies) Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone: heterogeneous <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative or slightly negative versus placebo or no comparator ○ More positive on glycemia versus chlorthalidone ○ Inconclusive in studies with hydrochlorothiazide or trichlormethiazide ○ No significant effect in comparison to perindopril or placebo • Eplerenone: neutral
Obesity/Metabolic syndrome	<p>Limited number of studies (9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 RCTs on obese patients evaluating spironolactone • 7 studies on patients with metabolic syndrome <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 spironolactone (1 RCT, 1 prospective non randomized, 1 prospective without control group) ○ 1 RCT on eplerenone versus spironolactone ○ 1 placebo-controlled RCT on eplerenone ○ 2 placebo-controlled trials on canrenone (not randomized) <p>Average sample sizes: 8-156 patients Average duration: 1 month (crossover)-9 months Doses: spironolactone 25-75 mg, eplerenone 25-100 mg, canrenone 50-100 mg Measured biomarkers: glucose, insulin, HOMA-IR, AUC glucose, AUC insulin, insulin sensitivity index, glucose effectiveness, IV glucose tolerance Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone: no negative effect • Eplerenone: no effect

	<ul style="list-style-type: none"> • Canrenone: potentially beneficial effect
Diabetes	<p>Multiple studies: 20 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 studies on spironolactone (15 RCTs, 1 prospective no controls) • 3 RCTs on eplerenone • 1 RCT on canrenone <p>Average sample sizes: 16-268 patients Average duration: 8 weeks to 1 year (except 1 study: 1-week treatment) Doses: spironolactone 25-50 mg, eplerenone 50-100 mg, canrenone 25 mg Measured biomarkers: HbA_{1c} (in 18 studies), cortisol, glucose, insulin, HOMA-IR, HOMA-β, adiponectin, fructosamine Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone: significantly negative (6 studies) or non significantly negative (3 studies) effect on glycemia • Eplerenone: neutral effect (and significant increase in adiponectin) • Canrenone: potentially neutral effect <p>Meta-analysis on spironolactone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 parallel-group studies: no significant effect on HbA_{1c} • 6 crossover studies: significantly negative effect on HbA_{1c} (increase)
Heart failure	<p>Limited number of studies: 5 studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 studies on spironolactone (1 RCT, 1 retrospective cohort study) • 2 substudies of large RCTs on eplerenone • 1 RCT on eplerenone versus spironolactone <p>Greater sample sizes: 107-6497 patients (except 1 study with 16 patients) Varied duration: 4 months-2.8 years Doses: spironolactone 25 mg, eplerenone 25-50 mg Measured biomarkers: glucose, insulin, HOMA-IR, incidence of diabetes, cortisol, adiponectin, HbA_{1c} (1 study) Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone: deleterious effect on glycemia through an increase in cortisol • Eplerenone: neutral effect
PCOS/hirsutism	<p>Multiple studies: 14 studies on spironolactone</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 RCTs • 4 prospective no controls • 2 prospective, medication assigned based on patients' needs • 1 observational <p>Limited to average sample sizes: 14-100 patients (except in 1 study 198 patients) Limited to average duration: 2 weeks-12 months Doses: 50-200 mg (usually higher than in other diseases) Measured biomarkers: glucose, insulin, HOMA-IR, IRI, AUC insulin, AUC glucose, OGTT, insulin sensitivity indices (HbA_{1c} or diabetes not evaluated) Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone: neutral or even beneficial effect on glycemia • May be potentially due to decrease in abnormally high testosterone levels
Hyperaldosteronism	<p>Few studies: 4 studies on spironolactone</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 3 prospective (no randomization – surgery or pharmacological treatment based on patients’ needs) • 1 non-interventional cross-sectional study, no comparator <p>Small sample sizes: 9-47 patients Varied duration: 6 months-5.7 years Doses: spironolactone 25-300 mg Measured biomarkers: insulin, C-peptide, glucose, HOMA-IR, HOMA-βF, glucose disposal rate, insulin sensitivity index, metabolic clearance rate of glucose, OGTT, fasting insulin to glucose ratio, hyperinsulinemic-euglycemic clamp, AUC insulin, AUC glucose, HbA_{1c} (1 study) Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inconclusive results • Different effects on different biomarkers
Other conditions	<p>Few studies on spironolactone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 studies in kidney disease (1 RCT, 1 sequential fixed-dose study) • 1 retrospective cohort study on patients with hypertension and hepatitis C virus • 1 study on patient with non alcoholic fatty liver disease (preliminary results of RCT) <p>Varied sample sizes: 9-240 patients Varied duration: 8 weeks-5.4 years Doses: spironolactone 25-50 mg Measured biomarkers: glucose, insulin, HOMA-IR, incidence of diabetes, QUICKI Results: inconclusive</p>

AUC=area under the curve, HbA_{1c}=glycated hemoglobin, HOMA-βF=homeostatic model assessment of β-cell function, HOMA-IR=homeostasis model assessment of insulin resistance, IRI=immunoreactive insulin, OGTT=oral glucose tolerance test, PCOS=polycystic ovary syndrome, QUICKI=quantitative insulin sensitivity check index, RCT=randomized controlled trial.

Figures

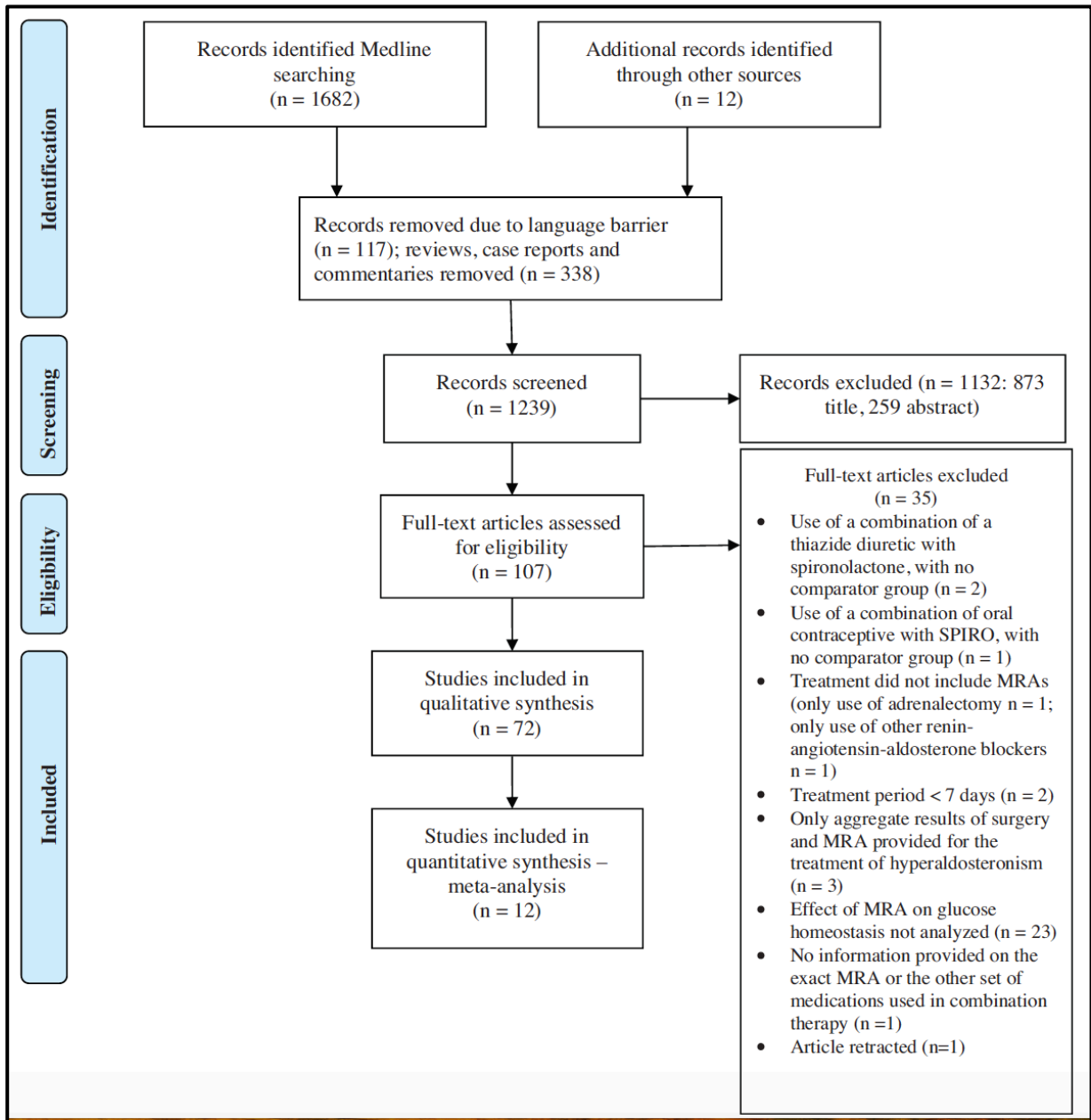
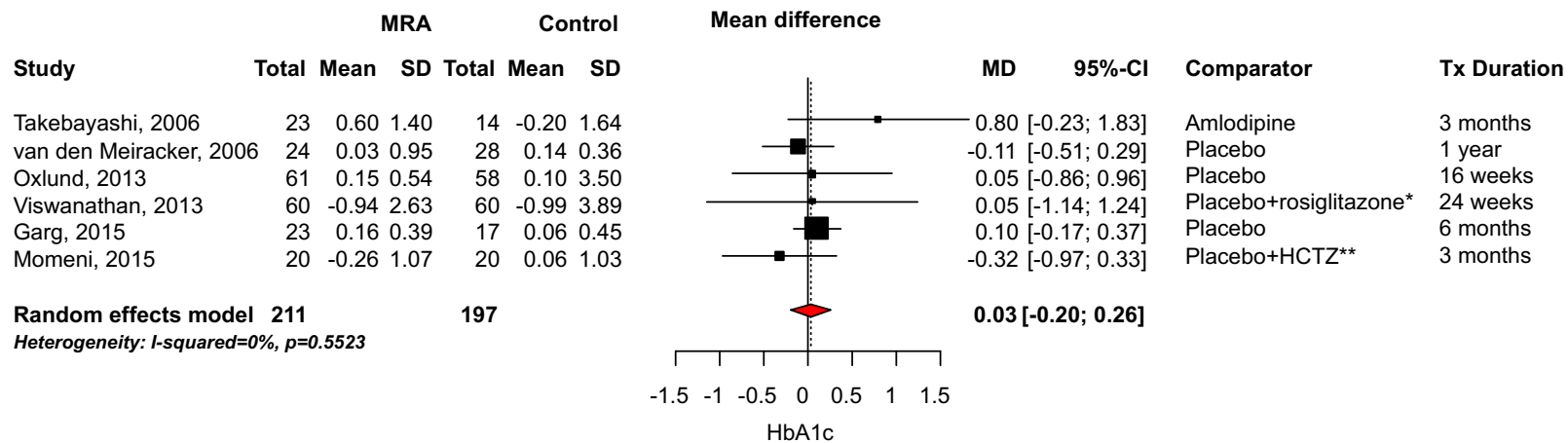


Figure 1. Flow of information

Parallel Studies



*Study drug: SPIRO+rosiglitazone

**Study drug: SPIRO+placebo

Figure 2. Meta-analysis of parallel-group studies

Crossover Studies

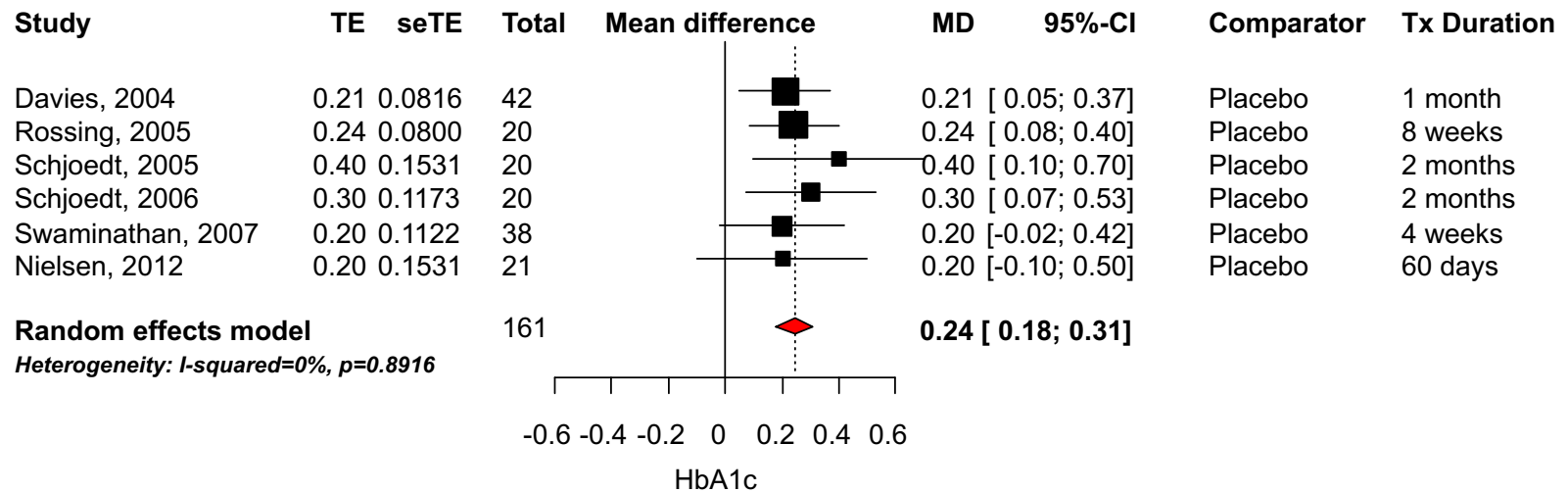


Figure 3. Meta-analysis of crossover studies

3 Discussion

Cet article est une des rares revues systématiques/méta-analyses effectuées au sujet de l'effet des ARM sur l'homéostasie du glucose. À notre connaissance, c'est la revue la plus exhaustive, jusqu'à maintenant, à ce sujet (72 articles), avec différents devis d'études, comparateurs, durées, et types de marqueurs d'évaluation. De plus, toutes les études suffisamment homogènes étaient incluses dans la méta-analyse. En réfléchissant sur le début de ce projet, il faut avouer que nous nous n'attendions pas à identifier autant d'articles. Une raison pour ce volume inattendu est que la glycémie est souvent mesurée dans les études, mais ne constitue pas un critère d'évaluation important. Elle n'est pas toujours mentionnée dans les titres ou abrégés d'articles. Donc, si nous passons très rapidement à travers la littérature, nous trouvons un nombre plus restreint d'articles. En plus, les nombreuses indications pour les ARM génèrent aussi beaucoup d'études. Ainsi, malgré le fait que ce sujet n'a pas été examiné en profondeur, de nombreuses données étaient déjà disponibles dans la littérature. Elles étaient non concluantes, justifiant le besoin en d'autres études, mais offraient, néanmoins, des indices sur la nature de cet effet glycémique.

Ce projet était mis en place en tant que première revue systématique et méta-analyse évaluant l'effet des ARM sur la glycémie. Or, lors des phases avancées de rédaction de notre article de synthèse, une autre revue systématique/méta-analyse était sortie à ce sujet. Nous l'avions intégrée et interprétée dans la discussion de notre revue systématique.^{315, 316} La revue de Zhao et al., publiée en 2016,³¹⁵ est parue avant notre article. Cependant, les objectifs dans leur revue étaient différents, étant donné que les critères de sélection étaient plus restreints. Les auteurs voulaient évaluer l'effet d'intérêt uniquement dans les études randomisées contrôlées avec placebo. Par conséquent, en comparaison à notre revue, leurs analyses qualitatives incluaient nettement moins d'études (18 versus 72 articles), et leur méta-analyse d'HbA_{1c} avait aussi légèrement moins d'études (8 versus 12).

Par contre, ce groupe avait aussi effectué des méta-analyses sur d'autres marqueurs de contrôle de glucose : le glucose, l'insuline, et l'indice d'homéostasie de résistance à l'insuline HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). Ce dernier mesure la sensibilité à l'insuline.^{236, 255} La formule est basée sur un modèle de prédiction des

concentrations de glucose et d'insuline à jeun à un état d'équilibre. Le modèle considère qu'il existe une boucle de rétroaction entre le foie et les cellules β pancréatiques. La résistance à l'insuline est caractérisée par une diminution de l'effet suppressif de l'insuline sur la production hépatique de glucose. L'équation est la suivante : $\text{HOMA-IR} = [\text{glucose (mmol/L)} \times \text{insuline } (\mu\text{U/mL})] / 22.5$. La constante de 22.5, facteur de normalisation, est le produit des niveaux normaux de glucose (4.5 mmol/L) et d'insuline (5 $\mu\text{U/mL}$).^{236, 252, 254} Cette méthode est simple et indique les niveaux de glucose et insuline à jeun en état d'équilibre. Ainsi, puisque notre groupe de recherche s'intéressait à l'effet sur la glycémie sur au moins quelques mois, nous avons considéré que ces marqueurs n'étaient pas suffisamment fiables pour évaluer le contrôle de glucose. Toutefois, les informations sur ces marqueurs étaient intéressantes et complémentaires.

Enfin, il était intéressant de comparer les résultats de notre méta-analyse d'HbA_{1c} à ceux de Zhao et al. Dans un premier temps, leurs résultats semblaient contradictoires à nos observations. Cependant, après avoir discerné des différences méthodologiques dans leurs analyses quantitatives (regroupement des études croisées et à groupes parallèles), nous avons conclu que nos résultats étaient concordants via leurs analyses de sensibilité (détails discutés dans notre article). De notre côté, nos critères d'inclusion moins restrictifs ont permis de construire un portrait plus large de ce sujet, et détecter certaines associations et interprétations additionnelles.

Depuis la publication de notre revue systématique et méta-analyse, une mise à jour doit être effectuée. En effet, un autre article est paru répondant aux critères d'inclusion de notre article de synthèse.³¹⁷ Cette étude était publiée la même année que notre étude systématique, en 2017. Plus précisément, elle a été acceptée pour publication juste avant la soumission de notre article de synthèse. Cependant, l'article ne décrivait pas une nouvelle étude, mais présentait les résultats finaux d'un article de 2011 qui avait été inclus dans notre revue systématique et avait décrit des résultats préliminaires.³¹⁸ En faisant des analyses intérimaires en 2011, Polyzos et al. avaient observé une amélioration en insuline et HOMA-IR avec l'utilisation de la combinaison de spironolactone avec la vitamine E pendant huit semaines de traitement chez les patients avec stéatose hépatique non alcoolique³¹⁸ (détails dans article de synthèse). En

2017, les auteurs ont publié les résultats finaux, mesurant l'effet après 52 semaines de traitement dans un échantillon plus complet de patients.³¹⁷ Les investigateurs expliquaient l'intérêt d'utilisation de la spironolactone et évaluation des différents marqueurs chez ces patients par le fait que le SRAA est impliqué dans la physiopathologie de la stéatose hépatique non alcoolique, la fibrose hépatique, et la résistance à l'insuline.³¹⁷ La vitamine E était incluse car elle diminue la stéatose et l'inflammation.³¹⁷ Les résultats finaux sont présentés dans le Tableau XIII.

Tableau XIII. Résultats d'un article additionnel dans l'année de publication de notre article de synthèse

Auteur	Polyzos, S.A.
Année	2017
Devis d'étude	Étude randomisée, contrôlée, ouverte, avec un centre participant
Patients et maladie	31 patients avec stéatose hépatique non alcoolique ou stéatohépatite non alcoolique
Suivi	52 semaines
Médicaments et dose	Spironolactone 25 mg/d et vitamine E (n=14) ou vitamine E seule (n=17)
Résultats des marqueurs	<p>-Groupe spironolactone avec vitamine E :</p> <p>Pas de changement significatif au niveau du glucose</p> <p>Changement significatif en insuline (p=0.011) ; 129.9 ± 39.6 à 85.4 ± 17.4 pmol/L</p> <p>Changement significatif en HOMA-IR (p=0.011) ; 4.9 ± 1.5 à 3.2 ± 0.6</p> <p>-Groupe vitamine E seule : pas de changement significatif</p> <p>-Interaction groupe*temps non significative</p> <p>-Au début de l'étude, insuline et HOMA-IR plus élevés, avec un plus grand écart-type, dans le groupe spironolactone ; valeurs similaires entre les groupes à la fin de l'étude ; la différence significative observée à la fin de l'étude pourrait être attribuée aux différences au début de l'étude</p>

d : diem (jour) ; HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance

Les résultats sont semblables à ceux des analyses préliminaires, indiquant que l'effet neutre sur le glucose et les effets bénéfiques sur l'insuline et HOMA-IR persistent après une durée plus longue de 52 semaines. Il est difficile de tirer des conclusions par rapport à ces données additionnelles, car elles sont simplement les résultats finaux des analyses préliminaires. C'est

la seule étude effectuée dans cette maladie, et le nombre de patients est trop faible pour générer des résultats concluants. Par contre, elle démontre encore une fois que l'effet de la spironolactone sur la glycémie dépend de la maladie étudiée.

Parmi les découvertes dans notre projet, les résultats indiquent que si la spironolactone avait un effet sur l'homéostasie du glucose, il serait modéré et potentiellement transitoire. En revanche, notre synthèse a confirmé l'effet neutre de l'éplérénone. De plus, au niveau de la spironolactone, une tendance générale était observée : l'effet était spécifique à la maladie du patient. Effectivement, des effets défavorables avaient été observés dans certaines études chez les patients les plus à risque d'évènements CV : les patients avec diabète ou IC. Cependant, la méta-analyse avait révélé que cet effet ne persiste pas à long terme chez les patients diabétiques. De plus, une seule étude en IC avait des résultats convaincants au niveau des effets potentiellement indésirables de la spironolactone sur le contrôle du glucose. Chez les patients dans un état moins fragile, tels que l'hypertension ou le syndrome métabolique, l'effet semblait être neutre. L'élément intéressant était le fait que les patients avec hyperandrogénisme bénéficiaient de l'effet glycémique de la spironolactone. Cette observation nous a fait proposer un autre mécanisme qui n'avait pas été clairement décrit dans la littérature : l'effet hors cible anti-androgène de la spironolactone expliquerait potentiellement l'effet néfaste sur la glycémie. Ce mécanisme est plausible car l'effet anti-androgène, caractéristique de la spironolactone, est l'effet le plus commun de cette molécule, après les risques d'hyperkaliémie et dysfonction rénale caractérisant les deux ARM. Au contraire, l'explication de certains auteurs, suggérant que l'effet négatif sur la glycémie serait dû à l'inhibition minéralocorticoïde, nous semble improbable, car l'éplérénone exerce ce même effet et n'altère pas le métabolisme du glucose. Zhao et al. avaient aussi proposé brièvement que l'effet anti-androgène pourrait être responsable des dérèglements glycémiques,³¹⁵ mais n'avait pas de données pouvant justifier cette hypothèse. Notre recherche a apporté des données pour supporter, indirectement, cette hypothèse.

Dans notre revue systématique, nous avons expliqué que cette dernière hypothèse est basée sur des données de la littérature qui ont trouvé qu'un diagnostic de diabète³¹⁹ ou d'IC^{41, 42, 320} est associé à des niveaux diminués d'androgènes, et que la déficience d'androgènes chez les

hommes est associée à un risque plus élevé de diabète.³²¹ De même, des recherches démontrent que les excès en androgènes chez les femmes, dans les maladies de type SOPK, prédisposent aussi au risque de diabète.^{223, 322} Certains chercheurs évaluent les données d'études mécanistiques pour expliquer l'association entre la déficience d'androgènes chez les hommes et le risque augmenté de diabète, ainsi que l'excès d'androgènes prédisposant les femmes au diabète.³²³ Navarro et al. expliquent que, chez les hommes, les androgènes augmentent la sensibilité à l'insuline via plusieurs mécanismes, tels que la prévention de l'accumulation viscérale de gras, l'augmentation de la sécrétion d'insuline des cellules β pancréatiques, la diminution de lipogenèse dans le foie prévenant la stéatose hépatique, et l'action sur l'hypothalamus augmentant la sensibilité à l'insuline.³²³ Par conséquent, la déficience chez ces hormones cause des dérèglements dans le métabolisme du glucose.³²¹ D'autres auteurs mentionnent aussi que des niveaux diminués de SHBG (*sex hormone-binding globulin*), glycoprotéine liant les androgènes et estrogènes, pourraient aussi être associés au risque de diabète.³¹⁹ Au contraire, chez les femmes, l'excès en androgènes diminue la recapture de glucose au niveau du muscle squelettique, résultant en une résistance d'insuline dans ces tissus. De plus, il cause une accumulation en gras viscéral, le stress oxydatif, et une hypersécrétion d'insuline qui mène à une dysfonction des cellules β pancréatiques.³²³

En conclusion, notre revue systématique a élucidé la nature potentielle de l'effet glycémique de la spironolactone en termes de sa durée et de son ampleur.

Tel que discuté dans notre article, malgré le grand volume d'études, les résultats sont non concluants, étant donnée l'hétérogénéité des résultats et une qualité d'études insatisfaisante. De plus, peu d'études avaient été effectuées dans notre maladie d'intérêt : l'IC. Parmi les cinq articles dans cette maladie,^{191, 276, 277, 284, 324} seulement une étude comparait directement la spironolactone à l'éplérénone.¹⁹¹ Elle avait aussi une certaine hétérogénéité, car elle incluait des patients avec ICFEr et ICFEp, avec et sans diagnostic de diabète.¹⁹¹ Ces résultats justifient le besoin en d'autres études évaluant cette question en IC.

Dans notre méta-analyse, nous avons proposé que, puisque l'effet de la spironolactone sur l'HbA_{1c} est non significatif lorsque la durée de traitement devient un peu plus longue,

l'influence sur la glycémie pourrait être simplement transitoire. Or, nous avons aussi mentionné qu'elle pourrait persister à long terme, mais, dans les études à plus long terme chez les patients diabétiques, des ajustements d'agents hypoglycémisants sont plus probables. Dans ces cas, l'effet négatif sur la glycémie pourrait être masqué par les changements de posologies des médicaments antidiabétiques. La seule façon de contourner cette incertitude serait d'effectuer une étude chez des patients sans traitements antidiabétiques, donc, les patients sans diagnostic de diabète. Sur une durée plus longue, il serait possible d'évaluer non seulement l'effet de la spironolactone sur des marqueurs de substitution de glucose, mais sur un effet clinique : le risque de développement de diabète. Justement, nous avons effectué une telle étude chez des patients avec IC. Elle sera discutée dans le prochaine chapitre.

Chapitre 3 : Analyse rétrospective des effets glycémiques à long terme de la spironolactone chez les patients avec insuffisance cardiaque – Étude de cohorte

1 Introduction

Malgré toutes les données disponibles dans la littérature, une lacune évidente se présente : très peu d'études ont évalué si l'effet potentiel de la spironolactone au niveau des marqueurs de glucose se traduit en un effet clinique à long terme sur le risque de diabète. Notre méta-analyse a fourni un indice : l'effet, s'il existe, pourrait être présent plutôt à court terme, mais, comme expliqué dans le chapitre précédent, l'effet à plus long terme chez des patients diabétiques pourrait simplement être camouflé par les ajustements dans les agents hypoglycémisants. Les études de petite taille, mesurant les marqueurs de substitution (ex. concentrations de glucose ou insuline), n'offraient donc pas de réponses à ces interrogations.

Cette question est préoccupante en ce qui concerne le traitement des patients IC, incluant ceux qui ne souffrent pas de diabète. Si l'effet est temporaire, alors il ne présenterait probablement pas de risque significatif pour le patient. Par contre, s'il est permanent, il pourrait mener à une détérioration progressive du contrôle de la glycémie. Chez les patients IC non diabétiques, un déclin continu du contrôle glycémique pourrait éventuellement mener au développement de diabète. Ainsi, une meilleure compréhension du risque de diabète permettrait de mieux identifier les patients qui sont les plus susceptibles à l'effet potentiellement négatif de la spironolactone sur la glycémie. Autrement dit, est-ce que la spironolactone met à risque les patients IC initialement non diabétiques ?

Nous avons trouvé peu d'études mesurant le risque de diabète. En IC, des sous-études de EPHEBUS²⁸⁴ et EMPHASIS²⁷⁷ avaient analysé le risque de diabète avec l'éplérénone, et ont démontré un effet neutre. Par contre, nous n'avons pas trouvé de publication d'analyses post-hoc de l'étude RALES, où l'association entre la spironolactone et le risque de diabète pourrait être évaluée. L'effet de la spironolactone sur le risque de diabète était seulement évalué dans la sous-étude de CHARM (grande étude sur le candésartan).²⁷⁶ Cependant, ces analyses

évaluaient un grand nombre de variables en tant que prédicteurs potentiels de diabète, et la spironolactone n'était pas le critère primaire d'intérêt. De plus, les résultats n'étaient pas concluants, car la spironolactone était identifiée comme un prédicteur indépendant d'incidence de diabète seulement dans la régression logistique univariée. L'association n'était plus significative dans la régression logistique multivariée. Par conséquent, peu de connaissances étaient disponibles à ce sujet.

Il faut aussi souligner que ces quelques recherches consistaient d'analyses post-hoc de grandes études randomisées contrôlées. Elles n'avaient pas de données de la vie réelle, à l'extérieur des conditions rigides des études cliniques. Or, si nous voulons suivre le développement du diabète sur un suivi de plusieurs années dans une grande taille d'échantillon, il serait plus pertinent de faire des observations à partir de conditions réelles, où différentes caractéristiques démographiques et cliniques influencent l'état de santé.

Ces questions non répondues ont mené à la conception d'une étude de cohorte avec les caractéristiques nécessaires à l'évaluation du risque de diabète avec la spironolactone. Nous avons eu l'opportunité de travailler avec des grandes bases de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et la Banque de données ministérielle Med-Echo. Elles avaient déjà été utilisées pour d'autres projets en l'IC, et incluaient des données datant de 1995 à 2010. Avec des critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques à notre sujet de recherche, nous avons construit une cohorte de patients avec un diagnostic primaire d'IC, mais sans diagnostic de diabète. Ils étaient ensuite suivis pendant plusieurs années après leur hospitalisation pour l'IC. Cette méthode nous a permis aussi d'évaluer d'autres caractéristiques de risque de diabète, de manière similaire à la sous-étude de CHARM.²⁷⁶

Ainsi, l'objectif principal de cette étude observationnelle, rétrospective, de cohorte, était d'évaluer si la spironolactone augmentait le risque de développement de diabète sur une durée de plusieurs années chez des patients avec un diagnostic primaire d'IC, en conditions reflétant la vie réelle. D'autres variables démographiques, des comorbidités, et des médicaments concomitants ont été aussi évaluées pour leurs associations potentielles avec le risque de diabète.

2 Manuscrit n° 2 (Publié dans *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(6):837-847)

Is there a potential association between spironolactone and the risk of new-onset diabetes in a cohort of older patients with heart failure?

Sandra Korol B.Sc.*^{1,3}, Michel White M.D.^{2,3}, Eileen O'Meara, M.D.^{2,3}, Jean-Lucien Rouleau M.D.^{2,3}, Brian White-Guay, M.D.¹, Marc Dorais, M.Sc.^{4,5}, Ali Ahmed M.D., MPH.^{6,7}, Simon de Denus B.Pharm., M.Sc., Ph.D.*^{1,3}, Sylvie Perreault B.Pharm, Ph.D.*^{1,4}

¹Faculty of Pharmacy and ²Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

³Montreal Heart Institute, Montreal, Canada

⁴Sanofi Aventis endowment Research Chair in Optimal Drug Use

⁵StatSciences Inc., N.-D.-Ile-Perrot, Canada

⁶Veterans Affairs Medical Center, Washington, D.C.

⁷George Washington University, Washington, DC

*These authors contributed equally

Acknowledgements

Réseau Québécois de Recherche sur Médicament (RQRM)

Abstract

Purpose

Some evidence suggests that spironolactone may have a deleterious effect on glucose homeostasis. The objective of this study was to assess whether spironolactone use is associated with a higher risk of developing diabetes in a large cohort of patients with heart failure (HF).

Methods

Two Quebec government administrative databases were used to identify a cohort of hospitalized patients discharged between January 1995 and December 2009 with a primary discharge diagnosis of HF and without secondary discharge diagnosis of diabetes. Patients were categorized as new users of spironolactone and non-users. The primary outcome was defined as new-onset diabetes (NOD) during five years of follow-up and was ascertained using ICD codes for diabetes or use of hypoglycemic agents.

Results

Among the 2,974 patients that were included in the cohort analysis, 769 were given a new prescription of spironolactone. The incidence rate of NOD was similar among spironolactone users (5.0 per 100 person-years) and non-users (4.9 per 100 person-years). There was no significant association between the use of spironolactone and NOD in the crude, unadjusted model (hazard ratio [HR]) 1.01; 95% confidence interval [CI]: 0.80-1.28; $p=0.9217$), and it remained unchanged in the adjusted Cox proportional hazard model (HR: 0.92; 95% CI: 0.72-1.18; $p=0.5227$). The results were consistent with those observed in sensitivity analyses of a 1:3 propensity score-matched cohort (HR: 0.97; 0.76-1.25; $p=0.8169$).

Conclusion

We found no evidence supporting the claim that use of spironolactone is associated with a higher risk of diabetes among patients hospitalized for HF.

Keywords: spironolactone, heart failure, diabetes mellitus, mineralocorticoid receptor, aldosterone

Introduction

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), spironolactone and eplerenone, decrease morbidity and mortality in patients with heart failure (HF) and a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), known as HF_rEF, and in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [1-3]. More recently, a large, randomized, placebo-controlled trial has reported that spironolactone may have clinical benefits for HF patients with preserved LVEF (HF_pEF) [4,5].

Despite its cardiovascular benefits, spironolactone, a non-selective MRA, has “off-target” effects on progesterone, androgen, and glucocorticoid receptors [6,7]. Growing evidence from small studies suggests that spironolactone could have a deleterious effect on glucose homeostasis in patients with [7] or at risk of HF [8-10]. One proposed mechanism for this effect is the increase in cortisol levels, mediated by an off-target effect on glucocorticoid receptors [7]. However, few studies assessed the drug’s effect on the risk of new-onset diabetes (NOD). To our knowledge, no large studies have addressed this issue in patients with HF.

The objective of this study was to test the hypothesis that the non-selective MRA spironolactone is associated with NOD in HF patients, using two large administrative databases.

Methods

Data Source

This cohort study was conducted using data from the Quebec government administrative database of hospital discharges (MED-ECHO) and Quebec medical services and prescription claims database (Régie de l’assurance maladie du Québec [RAMQ], Supplementary material). MED-ECHO and RAMQ databases were linked through encrypted provincial health insurance numbers. The information combined from both databases provided complete survival data and data on hospital admissions for patients residing in Quebec, Canada.

Cohort Study

The cohort was based on a random sample of 40% of the total cohort of patients aged ≥ 66 years from the RAMQ administrative databases between January 1995 and December 2009 in the province of Quebec, Canada. Thereafter, we selected a cohort of patients admitted to the hospital with a primary diagnosis of HF (ICD-9 code “428” or ICD-10 code “I50”) between January 1995 and December 2009 using Med-Echo administrative databases. The follow-up of the cohort ended in December 2010 and the first hospitalization for HF was selected for cohort entry. Although the RAMQ database consists of patients aged ≥ 65 years, we set the minimum age to 66 years old in order to maximize the number of patients with a minimum RAMQ insurance plan coverage of one year. The diagnostic codes have been validated previously in the literature, and have shown high positive predictive value and specificity [11]. Patients who were not discharged home, but referred to other facilities, were excluded. Further selection excluded patients who did not have a complete RAMQ coverage plan in the two years preceding and during follow-up after HF hospitalization (or until death or institutionalisation).

Patients with pre-existing diabetes, defined as a prior diagnosis of diabetes or prior use of anti-diabetic therapy within five years preceding HF hospitalization, were excluded. Verifying this parameter prior to and during HF hospitalization insured that we identified and excluded all individuals with diabetes, as this diagnosis has a high sensitivity in Quebec hospital databases ($\geq 95\%$) and a lower sensitivity in the outpatient setting ($\approx 75\%$) [12-14]. We were unable to exclude patients with glucose intolerance (pre-diabetes) because it was not possible to clearly identify them in the MED-ECHO database, where this condition is not systematically recorded. Lastly, patients who received spironolactone treatment within the year preceding their HF hospitalization, as well as patients who were prescribed spironolactone more than two years after HF hospitalization, were not eligible for the study.

The date of HF hospital discharge in the community was considered as the date of entry into the cohort. From the cohort of hospitalized HF patients who were discharged into the community, we created a sub-cohort of incident spironolactone users (exposed) and a sub-cohort of non-users (non-exposed). Incident spironolactone use was defined as at least one claim of spironolactone filled within two years following cohort entry. The date of the first

dispensed prescription of spironolactone was defined as the index date, when patient follow-up started. Patients from the unexposed sub-cohort were randomly selected and individually matched with patients from the exposed sub-cohort according to the year of hospital discharge and the date of the first spironolactone dispensing using a 1:3 ratio (one spironolactone user/up to three non-users). Importantly, as two events were required for inclusion into the sub-cohorts (hospital discharge into the community and incident spironolactone dispensing at a later date), there was a potential for immortal time bias had the follow-up start date differed between a new spironolactone user and their matched non-users. The follow-up time for each patient in the unexposed sub-cohort also started on the index date of their matched spironolactone-exposed patient (date of first spironolactone dispensing). This methodology has been used in the past by other research groups [15] and is visually presented in Figure 1.

Outcome Definition and Follow-up Time

The primary outcome was NOD during the follow-up period, defined by the ICD-9 250 or ICD-10 code (E10 to E14) for diabetes, or new treatment with oral anti-diabetic drugs or insulin. The maximum duration of patient follow-up was five years following the index date. Follow-up was discontinued on the date of occurrence of the following events, whichever came first: death, institutionalization, end of the study period, end of registration in the public health program, or diagnosis of diabetes (identified by ICD-9 or ICD-10 codes or use of antidiabetic drugs).

Eplerenone was approved in Canada only in mid-2009 and, at that time, its use was not widely covered by the provincial government. Consequently, the cohort did not include patients who were treated with eplerenone. Methods evaluating exposure to spironolactone are described in Figures 1 and 2, as well as Supplementary material.

Covariates

Baseline demographic and clinical characteristics were identified at the date of cohort entry (HF hospitalization), as well as within the year prior to the date of first spironolactone dispensing and date of control selection, using the Med-Echo discharge records (e.g lists of

secondary diagnoses according to specific ICD-9/ICD-10 codes) and medical services of the RAMQ database. As such, cardiovascular medical procedures were obtained during HF hospitalization and in the year preceding the index date. Healthcare use, in terms of the number of hospitalizations and emergency visits, as well as the length of hospital stay, were recorded in the three-year period prior to the index date. The medication in the patient's regimen was also recorded. Data on aspirin claims were not recorded as it is available over-the-counter and its use could not be assessed with accuracy.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to summarize demographic and clinical characteristics. T-tests and chi-square tests compared new spironolactone users to non-users. Unadjusted rates of NOD for spironolactone users and non-users were evaluated with the Kaplan-Meier method and comparisons between the two groups were made with the log-rank test.

A multivariate Cox proportional hazard model was performed to evaluate crude and adjusted hazard ratio (HR) of the occurrence of NOD among the following variables: new user of spironolactone, patient characteristics, associated comorbidities, concomitant drug use in the three months following the index date, and year of treatment (Supplementary material).

Robustness of analyses

We conducted sensitivity analyses by 1:3 matching (one spironolactone user matched up to three non-users) for a propensity score for initiation of spironolactone therapy. The assembly of an inception cohort minimized selection bias. Propensity score analyses minimized bias associated with imbalances in the distribution of baseline characteristics and concomitant drugs (in the three months before and after the index date) between the groups. The newly generated cohort was more balanced in all measured baseline characteristics [16,17]. In these multivariable logistic regression models that estimated propensity scores for the use of spironolactone, the receipt of spironolactone was considered as the dependent variable and baseline characteristics were covariates [18]. We matched patients receiving initial spironolactone therapy with a greedy matching protocol [19]. Absolute standardized

differences were estimated to evaluate the effectiveness of the model [20]. Absolute standardized difference values of 10% were interpreted as inconsequential and 0% values indicated that there was no residual bias. We used pre- and post-match between-group comparisons for descriptive analyses. We then compared spironolactone users to non-users for NOD. The list of covariates is presented in the Supplementary material. All analyses were performed with Statistical Analysis System Software 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). The level of significance for all analyses was defined as ≤ 0.05 .

Results

From a random sample of individuals identified in the RAMQ database (Figure 2), 18,759 were hospitalized with a primary diagnosis of HF between 1995 and 2009. Of those patients, 13,502 were discharged home after the index hospitalisation. We excluded 1,695 individuals who did not meet RAMQ coverage inclusion criteria and an additional 5,295 patients with pre-existing diabetes. In addition, 319 patients were excluded due to prior use of spironolactone and 83 who started the initiation to spironolactone more than two years after cohort entry. Following these exclusions, the cohort included 6,110 individuals, in which 769 patients were categorized as new spironolactone users within the two years following HF hospitalization. Finally, after matching each new spironolactone user with up to three non-users, a total 2,974 patients were included in the analyses.

Table 1 presents the characteristics of the population. At baseline, new spironolactone users were slightly younger and were more likely to be males than non-users. Spironolactone users were more likely to have a history of ischemic heart disease and cardiac arrhythmias, in particular, atrial fibrillation, as well as documented pulmonary edema. On the other hand, they were less likely to have a history of hypertension. These observations are consistent with the fact that until 2011, evidence of the usefulness of spironolactone was limited to patients with advanced HFrEF [1,2]. Both groups were comparable regarding the other clinical characteristics. Although more spironolactone users underwent cardiac catheterization/coronary angiography than non-users, both groups had a similar number of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass grafting. In terms of the healthcare resources used within three years prior to cohort entry, spironolactone users had a

greater number of emergency visits and hospital admissions, and longer duration of hospital stay.

Most patients received another diuretic within three months after discharge. The use of loop diuretics, digoxin, and beta-blockers was significantly higher among spironolactone users, again consistent with the anticipated higher risk of the spironolactone-treated HF population. Also, more spironolactone users took hydralazine and statins. Furthermore, they were more likely to receive amiodarone and warfarin, in accordance with the higher prevalence of atrial fibrillation.

Exposure to spironolactone

Spironolactone was quickly initiated in a majority of patients, with a median of 18 days following cohort entry (Supplementary material). Among them, 65% initiated the drug within three months after discharge. A majority of patients (82%) started treatment at a dose ≤ 25 mg/day, with a mean initial dose of 28.7 ± 20.9 mg/day. This dose was relatively stable throughout the twelve months following the initiation of spironolactone therapy. An average of one claim per month was filled, except for the first month during which a mean of 2.3 ± 1.3 claims was computed. The first month most likely represented the titration phase.

Nevertheless, adherence to spironolactone was suboptimal, with a calculated mean possession ratio (MPR) of $77 \pm 32\%$ within the first year. Only 66% of patients had an MPR $\geq 80\%$.

Follow-up and healthcare use

The median follow-up for the overall population was 2.7 years. The use of healthcare resources was modestly higher among spironolactone users than non-users regarding the number of emergency visits (7.6 ± 9.5 vs. 6.4 ± 6.5 , respectively, $p=0.0013$) and all-cause hospitalizations (3.0 ± 3.0 vs. non-users: 2.7 ± 2.6 , respectively, $p=0.0131$). The length of hospital stay did not differ significantly between groups (12.4 ± 20.0 days vs. 12.9 ± 14.9 days, respectively, $p=0.5612$). Despite the fact that spironolactone users were sicker and presented a greater number of risk factors for cardiovascular events, the crude rate of death was

significantly lower among spironolactone users (20.7 per 100 person-years) than non-users (25.2 per 100 person-years) ($p < 0.0001$).

Incidence of Diabetes

A total of 343 patients had NOD during the five-year follow-up (Figure 3). The crude incidence rate of NOD was similar among spironolactone users (5.0 per 100 person-years) and non-users (4.9 per 100 person-years). This corresponded to a crude, unadjusted hazard ratio (HR [95%CI]) of 1.01 (0.80-1.28), with a p -value=0.9217 (Table 2). After adjusting for multiple covariates, the HR remained non-significant in the adjusted Cox proportional hazard model and was consistent with the unadjusted model (HR: 0.92; 0.72-1.18; $p=0.5227$). The only characteristics associated with NOD in both models were younger age, the use of corticosteroids, and treatment with digoxin.

Propensity score analysis

To further adjust for potential confounders, we built a 1:3 propensity score-matched cohort. One to three matching was possible for most patients. This approach yielded a relatively well-balanced cohort (see Supplementary material; Table 3), in which 263 patients developed diabetes. The results remained non-significant. The HR for NOD (HR 0.97; 0.76-1.25; $p=0.8169$) was consistent with both the unadjusted and adjusted HR in the complete cohort.

Discussion

Summary

Several mechanisms have been proposed to support the hypothesis that spironolactone could have negative effects on glucose homeostasis (increases in cortisol [7,8] and anti-androgen effects [21-25]). However, our results do not provide evidence of an association between the use of spironolactone and the risk of NOD in elderly HF patients. These results were consistently non-significant in all statistical models, at doses investigated in previous clinical trials [1].

Comparison with other studies

To our knowledge, this is the first cohort study evaluating the risk of NOD from spironolactone therapy with such a long follow-up period. Previous small studies have provided conflicting results, using surrogate markers such as glycated haemoglobin (HbA_{1c}), a marker of long-term glucose control, and glucose [7-10,26,27]. In most studies that were performed in patients with HF [7] and diabetes [8-10], spironolactone use had a negative effect on HbA_{1c} and glucose, with an increase in HbA_{1c} of approximately 0.2% to 0.3%.

Few studies have investigated the effects of spironolactone on glucose regulation in patients with HF. One randomized, open-label trial (n=107) comparing spironolactone to eplerenone found a significant increase in HbA_{1c} and cortisol with spironolactone versus baseline (pre-treatment) levels and in comparison to the eplerenone group [7]. A significant correlation was observed between the increase in cortisol and HbA_{1c} in response to spironolactone [7]. In contrast, in a small randomized, crossover trial, spironolactone yielded a neutral effect on fasting plasma glucose, and improved fasting insulin sensitivity, compared to baseline values, and compared to furosemide [28]. Since furosemide is known to negatively influence glucose tolerance [29], and HbA_{1c} was not measured, it is difficult to compare the results of these two studies. Finally, in a sub-study of the CHARM program (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), which included a subset of patients with complete clinical data (n=1,620) from three clinical trials (n=7,601, including 2,163 patients without baseline diabetes), spironolactone use was associated with an increased risk of incident diabetes in the univariate model (OR: 1.62; p=0.03),[30] but not in the multivariate model (OR: 1.35; p=0.25), which is consistent with our finding.

The observations reported here are in agreement with a systematic review and a meta-analysis that we recently published, in which this topic was explored not only in patients with HF, but in a broad range of different populations [31]. From 72 selected articles in a variety of pathologies, the results on spironolactone were heterogeneous, but seemed to be disease-specific. From these studies, we were able to conduct a meta-analysis of 12 randomized controlled studies assessing spironolactone's effect on HbA_{1c} in patients with diabetes but without HF. No significant association was found between spironolactone use and HbA_{1c} in

six parallel-group studies (mean difference 0.03 [-0.20; 0.26]). However, a significant increase in HbA_{1c} was observed in the other six studies, which had a crossover design (mean difference 0.24 [0.18; 0.31]). As the crossover studies had much shorter follow-up periods (maximum duration of two months), this meta-analysis suggested that if spironolactone has indeed a deleterious effect on glucose metabolism, it would be modest and transient. This hypothesis could explain why we did not observe an increase in the risk of diabetes in the current study, as it was designed to evaluate spironolactone's long-term glyceemic effects. Similar results were observed in another systematic review and meta-analysis by Zhao *et al.* [32]. Furthermore, a small randomized controlled trial that was recently published by our group did not find a significant difference between spironolactone and eplerenone in their effect on HbA_{1c}, among HF patients [33].

Risk factors of diabetes in the current study

In this study, we report that younger age, use of digoxin, and corticosteroids were associated with the risk of diabetes. The association between younger age and the risk of diabetes has been observed in some sub-studies of trials in HF patients, such as CHARM [30] and EMPHASIS [34]. These reports suggest that younger patients may have a different phenotype, such as a greater body mass index (BMI), associated with a greater risk of diabetes [34,30]. Alternatively, younger patients are more likely to survive the follow-up period [34,30]. This longer survival time would represent a greater period in which they would remain at risk of developing diabetes. Our finding regarding digoxin is consistent with results from two previous studies [30,34]. The increased risk with digoxin could reflect a greater severity of HF, which has been associated with an increased risk of diabetes [35-37]. Another hypothesis is that this effect could be a consequence of digoxin's Na/K-ATPase inhibition [38]. To our knowledge, the impact of digoxin on the risk of diabetes has not been evaluated prospectively in a large clinical trial. Finally, corticosteroids have been shown to increase the risk of diabetes in various studies. Several mechanisms have linked the use of corticosteroids with the development of insulin resistance in peripheral tissues, hyperinsulinemia, and, consequently, diabetes [39].

Strengths

Our use of a large database generated results from a real-world setting. The large sample size increased the strength of evidence regarding spironolactone's biological effects. Furthermore, the outcomes of interest were related to long-term clinical effects. There has been little available data of this nature in previous studies. Indeed, among HF patients, our study is the first of its kind to evaluate the potential association between spironolactone and the risk of diabetes as a primary endpoint. The long duration of follow-up was critical in determining whether the effect was only transient, or persisted on a long-term basis. In terms of our methodology, it is important to note that the risk of a significant immortal time bias was minimized by starting follow-up for each non-user at the same date as the date of the first dispensed claim of spironolactone for their matched spironolactone user. Also, adequate specificity and sensitivity were ensured through the use of previously validated diagnostic codes and data collection before, during, and after hospitalization. In addition, the multivariate Cox proportional hazard model controlled for differences in demographic and clinical characteristics that could influence the risk of diabetes. Similarly, sensitivity analyses with a propensity score-matched cohort, which controlled for potential group imbalances, re-examined the robustness of the data and confirmed the results obtained in the full cohort.

Limitations

Our study has also several limitations. Firstly, we did not have access to other HF-related clinical variables, such as LVEF, or HF severity according to the New York Heart Association (NYHA) classification. As mentioned, NOD may be more frequent in patients with more severe HF [35,36]. Second, it was impossible to assess whether certain patients had glucose intolerance, or a pre-diabetic condition, before starting spironolactone, because this status is not routinely recorded in patients' medical charts. Thirdly, although multiple adjustments were performed, there may still be bias due to other variables that were not evaluated in this analysis. In particular, information on predisposing factors for diabetes, such as BMI, waist circumference, or HbA_{1c}, was not available in the administrative databases. Also, although propensity-score matching controls for between-group imbalances, there may always be residual unmeasured confounders. Moreover, the propensity-score matched cohort was not ideally balanced, as the absolute standardized differences were greater than 10% for some

variables. Furthermore, spironolactone users may have been sicker. Nevertheless, despite this difference in health status, the mortality rate was significantly lower in this group compared to non-users. This result may be due to the fact that spironolactone users were younger than non-users. Alternatively, spironolactone's beneficial effects on the risk of death may have compensated for these sicker patients, as this medication has been shown to significantly decrease mortality [1]. All in all, we cannot exclude the possibility that our results are the consequence of bias that we could not assess or control. Finally, we were not able to evaluate in this study the impact of eplerenone, a selective MRA, on the risk of diabetes. However, extensive data from large clinical trials have shown that eplerenone does not influence glycemia and has a neutral impact on the risk of diabetes [40,34,41].

Conclusion

Our study suggests that the use of spironolactone is not associated with an increased risk of developing diabetes in HF patients. Based on the results of this research, as well as the review of previous studies, we may conclude that its use is unlikely to be associated with a major deleterious impact on glucose homeostasis. Although definitive conclusions can only be reached in the setting of a randomized controlled trial, existing data indicate that spironolactone may be safely used in patients with HF, without significantly deteriorating their glucose control.

Funding

Réseau Québécois de Recherche sur Médicament (RQRM)

Conflicts of interest

Sandra Korol: Sandra Korol received funding from Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS). Michel White: Dr. White received research grants from Bayer, Jenssen, Novartis, and Pfizer. He was a consultant for Jenssen USA and Arca Biopharma USA, and was a conference speaker for Bayer, Novartis, Pfizer, BMS, Servier, and BI. Simon de Denus: Dr. de Denus has received research grants or been a co-investigator on grants supported by AstraZeneca,

Novartis, Roche and Pfizer. He has received speaker fees from Pfizer and consulting fees from Servier and Novartis.

All other authors declare that they have no conflicts of interest.

Contributions of authors

Sandra Korol B.Sc. was responsible for the drafting of the research protocol and methodology, interpretation of results, and writing, revision and editing of the manuscript.

Michel White M.D. was involved in the design of the study and critical revision of the manuscript.

Eileen O'Meara, M.D. was involved in the critical revision of the manuscript.

Jean-Lucien Rouleau M.D. was involved in the critical revision of the manuscript.

Brian White-Guay, M.D. was involved in the critical revision of the manuscript.

Marc Dorais, M.Sc. was responsible for the design of the study, statistical analysis, and writing and revision of the manuscript.

Ali Ahmed M.D., MPH. was involved in the critical revision of the manuscript.

Simon de Denus B.Pharm., M.Sc., Ph.D. was involved in the design of the study, interpretation of the results, and writing and revision of the manuscript.

Sylvie Perreault B.Pharm, Ph.D. was involved in the provision of the study database, design of the study, drafting of the research protocol, and writing and revision of the manuscript.

References

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.

Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine 341 (10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001

2. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Group E-HS (2011) Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine 364 (1):11-21.

doi:10.1056/NEJMoa1009492

3. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E, Survival Study I (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The New England journal of medicine 348 (14):1309-1321. doi:10.1056/NEJMoa030207

4. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, Investigators T (2014) Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. The New England journal of medicine 370 (15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731

5. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B (2017) 2017

Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. The Canadian journal of cardiology 33 (11):1342-1433.

doi:10.1016/j.cjca.2017.08.022

6. Mosenkis A, Townsend RR (2004) Gynecomastia and antihypertensive therapy. Journal of clinical hypertension 6 (8):469-470

7. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M (2010) Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(1)(c) levels in patients with chronic heart failure. Am Heart J 160 (5):915-921. doi:S0002-8703(10)00659-

9 [pii]

10.1016/j.ahj.2010.04.024

8. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD (2008) Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia* 51 (5):762-768. doi:10.1007/s00125-008-0972-5
9. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD (2004) Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47 (10):1687-1694. doi:10.1007/s00125-004-1510-8
10. Matsumoto S, Takebayashi K, Aso Y (2006) The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism: clinical and experimental* 55 (12):1645-1652. doi:10.1016/j.metabol.2006.07.025
11. Saczynski JS, Andrade SE, Harrold LR, Tjia J, Cutrona SL, Dodd KS, Goldberg RJ, Gurwitz JH (2012) A systematic review of validated methods for identifying heart failure using administrative data. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 21 Suppl 1:129-140. doi:10.1002/pds.2313
12. West SL, Ritchey ME, Poole C (2012) Validity of Pharmacoepidemiologic Drug and Diagnosis Data. In: *Pharmacoepidemiology*. Wiley-Blackwell, pp 757-794
13. Quan H, Khan N, Hemmelgarn BR, Tu K, Chen G, Campbell N, Hill MD, Ghali WA, McAlister FA, Hypertension O, Surveillance Team of the Canadian Hypertension Education P (2009) Validation of a case definition to define hypertension using administrative data. *Hypertension* 54 (6):1423-1428. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139279
14. Kadhim-Saleh A, Green M, Williamson T, Hunter D, Birtwhistle R (2013) Validation of the diagnostic algorithms for 5 chronic conditions in the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network (CPCSSN): a Kingston Practice-based Research Network (PBRN) report. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 26 (2):159-167. doi:10.3122/jabfm.2013.02.120183
15. Pariente A, Fourrier-Reglat A, Ducruet T, Farrington P, Beland SG, Dartigues JF, Moore N, Moride Y (2012) Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Archives of internal medicine* 172 (8):648-653; discussion 654-645. doi:10.1001/archinternmed.2012.28
16. Austin PC (2008) Primer on statistical interpretation or methods report card on propensity-score matching in the cardiology literature from 2004 to 2006: a systematic review.

Circulation Cardiovascular quality and outcomes 1 (1):62-67.

doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.108.790634

17. Heinze G, Juni P (2011) An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. *European heart journal* 32 (14):1704-1708. doi:10.1093/eurheartj/ehr031

18. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, Sanders PW, Pitt B, Anker SD, Ahmed A (2011) Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *European heart journal* 32 (6):712-720. doi:10.1093/eurheartj/ehq473

19. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, Filippatos G, Anker SD, Lloyd-Jones DM, Bakris G, Mujib M, Ahmed A (2010) Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *International journal of cardiology* 142 (3):279-287. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.010

20. Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, Love TE, Aban I, Liu B, Aronow WS, Ahmed A (2009) A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *European heart journal* 30 (16):2029-2037.

doi:10.1093/eurheartj/ehp222

21. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P (2009) Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail* 15 (5):442-450.

doi:10.1016/j.cardfail.2008.12.011

22. Jankowska EA, Drohomirecka A, Ponikowska B, Witkowska A, Lopuszanska M, Szklarska A, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P (2010) Deficiencies in circulating testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate, and depression in men with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 12 (9):966-973.

doi:10.1093/eurjhf/hfq108

23. Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S, Khawaja N, Robert AA, Ajlouni K (2013) Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of family & community medicine* 20 (3):179-186. doi:10.4103/2230-8229.122006

24. Shoupe D, Lobo RA (1984) The influence of androgens on insulin resistance. *Fertility and sterility* 41 (3):385-388

25. Grossmann M (2014) Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *The Journal of endocrinology* 220 (3):R37-55. doi:10.1530/JOE-13-0393
26. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A, Sechi LA (2006) Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (9):3457-3463. doi:10.1210/jc.2006-0736
27. Nakhjavani M, Hamidi S, Esteghamati A, Abbasi M, Nosratian-Jahromi S, Pasalar P (2009) Short term effects of spironolactone on blood lipid profile: a 3-month study on a cohort of young women with hirsutism. *British journal of clinical pharmacology* 68 (4):634-637. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03483.x
28. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, Yamamoto K, Hisatome I, Anker SD, Doehner W (2014) Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology* 171 (3):398-403. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.039
29. Sandstrom PE, Sehlin J, Amark K (1993) Furosemide treatment causes age-dependent glucose intolerance and islet damage in obese-hyperglycaemic mice. *Pharmacology & toxicology* 72 (4-5):304-309
30. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, Gerstein HC, Sattar N, Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in M, Morbidity I (2009) Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes care* 32 (5):915-920. doi:10.2337/dc08-1709
31. Korol S, Mottet F, Perreault S, Baker WL, White M, de Denus S (2017) A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine* 96 (48):e8719. doi:10.1097/MD.00000000000008719
32. Zhao JV, Xu L, Lin SL, Schooling CM (2016) Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 10 (8):671-682. doi:10.1016/j.jash.2016.05.013
33. Korol S, White M, O'Meara E, Tournoux F, Racine N, Ducharme A, Rouleau JL, Liszkowski M, Mansour A, Jutras M, Guertin MC, Bernier M, Lavoie J, Leclair G, Neagoe PE, Char D, Sirois MG, de Denus S (2018) A comparison of the effects of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with

- glucose intolerance or type II diabetes: A randomized controlled double-blind trial. *American heart journal* 204:190-195. doi:10.1016/j.ahj.2018.07.002
34. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, Krum H, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Zannad F, McMurray JJ (2012) Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *European journal of heart failure* 14 (8):909-915. doi:10.1093/eurjhf/hfs067
35. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, Mandelzweig L, Adler Y, Sherer Y, Behar S (2003) Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *The American journal of medicine* 114 (4):271-275
36. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F (1997) Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes & metabolismism* 23 (3):213-218
37. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, Rouleau JL, Sigouin C, Solymoss CB, Tsuyuki R, White M, Yusuf S (2000) Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *European heart journal* 21 (16):1368-1375. doi:10.1053/euhj.1999.2043
38. Iannello S, Milazzo P, Belfiore F (2007) Animal and human tissue Na,K-ATPase in obesity and diabetes: A new proposed enzyme regulation. *The American journal of the medical sciences* 333 (1):1-9
39. Rafacho A, Ortsater H, Nadal A, Quesada I (2014) Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *The Journal of endocrinology* 223 (3):R49-62. doi:10.1530/JOE-14-0373
40. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B (2006) Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 1 (5):940-951. doi:10.2215/CJN.00240106
41. Ukena C, Dobre D, Mahfoud F, Kindermann I, Lamiral Z, Tala S, Rossignol P, Turgonyi E, Pitt B, Bohm M, Zannad F (2012) Hypo- and hyperglycemia predict outcome in patients

with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: data from EPHEBUS.
Journal of cardiac failure 18 (6):439-445. doi:10.1016/j.cardfail.2012.03.002

Tables

Table 1. Baseline study population characteristics at the index date of the first dispensed claim of spironolactone

Variables	At Baseline		P-value
	Spironolactone users (N= 769)	Matched non-users (N= 2,205)	
Age (years) mean ± SD*	79 ± 7	81 ± 7	<0.0001
Men, n (%)	412 (54%)	995 (45%)	<0.0001
Baseline co-morbidities at HF hospitalization and in the year prior to the index date, n (%)			
Hypertension	323 (42%)	1025 (46%)	0.0315
Ischemic heart disease	512 (67%)	1342 (61%)	0.0048
Myocardial infarction	186 (24%)	461 (21%)	0.0576
Any cardiac arrhythmias	480 (62%)	1107 (50%)	<0.0001
Atrial fibrillation	360 (47%)	832 (38%)	<0.0001
Dyslipidemia	170 (22%)	422 (19%)	0.0759
Chronic renal failure	213 (28%)	564 (26%)	0.2492
Acute renal failure	56 (7%)	181 (8%)	0.4140
Peripheral vascular disease	122 (16%)	353 (16%)	0.9251
Cerebrovascular disease	70 (9%)	194 (9%)	0.7982
Chronic obstructive pulmonary disease/asthma	252 (33%)	748 (34%)	0.5600
Pulmonary edema	177 (23%)	305 (14%)	<0.0001
Malignancy	68 (9%)	198 (9%)	0.9088
Dementia	40 (5%)	142 (6%)	0.2173
Liver disease	22 (3%)	17 (1%)	<0.0001
Rheumatic disease	39 (5%)	110 (5%)	0.9277

Procedures during HF hospitalization and in the year prior to the index date, n (%)			
Cardiac catheterization / coronary angiography	84 (11%)	175 (8%)	0.0114
Percutaneous coronary intervention	17 (2%)	37 (2%)	0.3408
Coronary artery bypass grafting	8 (1%)	12 (1%)	0.1472
Prescriptions within the 3 months following the index date, n (%)			
Diuretics	736 (96%)	1920 (87%)	<0.0001
Loop diuretics	735 (96%)	1842 (84%)	<0.0001
Thiazides and related	31 (4%)	141 (6%)	0.0156
β-blockers	413 (54%)	1075 (49%)	0.0180
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	456 (59%)	1243 (56%)	0.1580
Angiotensin II receptor blocker	129 (17%)	341 (15%)	0.3911
Amlodipine	112 (15%)	439 (20%)	0.0010
Non-amlodipine calcium channel blockers	83 (11%)	365 (17%)	0.0001
Nitrate	338 (44%)	927 (42%)	0.3557
Hydralazine	30 (4%)	46 (2%)	0.0060
Digoxin	316 (41%)	663 (30%)	<0.0001
Warfarin	354 (46%)	722 (33%)	<0.0001
Statin	295 (38%)	739 (34%)	0.0151
Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel	59 (8%)	178 (8%)	0.7242
Amiodarone	128 (17%)	198 (9%)	<0.0001
Corticosteroids use (inh [†] or po [‡])	60 (8%)	185 (8%)	0.6098
Healthcare use in the last 3-year period prior to the index date			
Mean number of hospital admissions (± SD)	3.4 (2.5)	2.9 (2.2)	<0.0001

Mean number of emergency visits (± SD)	7.0 (6.1)	5.9 (5.2)	<0.0001
Mean number of days in length of stay for hospital admission (± SD)	9.3 (6.6)	8.5 (6.8)	0.0099

*SD: standard deviation; †inh.: inhaled; po.: ‡per os.

Table 2. Hazard ratio of new-onset diabetes (n=343) among users of spironolactone and matched non-users

Variables	Crude HR (95% CI*)	P Value	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Matched non-users of spironolactone	Reference		Reference	
New spironolactone users	1.01 (0.80-1.28)	0.9217	0.92 (0.72-1.18)	0.5227
Age (by year)	0.97 (0.96-0.99)	0.0007	0.98 (0.96-0.99)	0.0024
Sex (men vs. women)	1.18 (0.96-1.46)	0.1229	1.12 (0.89-1.40)	0.3381
Hypertension	1.10 (0.89-1.36)	0.3727	1.17 (0.94-1.46)	0.1563
Ischemic heart disease	0.94 (0.75-1.16)	0.5441	0.87 (0.69-1.10)	0.2381
Cardiac arrhythmias	1.01 (0.82-1.25)	0.9116	1.01 (0.78-1.29)	0.9584
Dyslipidemia	0.91 (0.70-1.19)	0.5035	0.77 (0.57-1.04)	0.0894
Chronic renal failure	0.96 (0.74-1.25)	0.7529	1.05 (0.79-1.39)	0.7508
Acute renal failure	0.88 (0.57-1.37)	0.5738	0.91 (0.58-1.45)	0.7021
Peripheral vascular disease	1.26 (0.95-1.67)	0.1045	1.26 (0.94-1.70)	0.1214
Cerebrovascular disease	1.16 (0.80-1.69)	0.4377	1.09 (0.74-1.60)	0.6732
Chronic obstructive pulmonary disease/asthma	0.91 (0.72-1.14)	0.3990	0.86 (0.68-1.09)	0.2184
Rheumatic disease	1.12 (0.72-1.77)	0.1137	0.93 (0.59-1.48)	0.7668
Prescriptions within the 3 months following the spironolactone index date				
Diuretics				
Loop diuretics	1.03 (0.76-1.39)	0.1214	0.97 (0.70-1.34)	0.8523
Thiazides and related	0.86 (0.53-1.40)	0.5376	0.86 (0.52-1.43)	0.5649
β-blockers	1.12 (0.91 - 1.39)	0.2936	1.10 (0.87 - 1.40)	0.4176

Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II receptor blocker	1.13 (0.88 - 1.45)	0.3499	1.02 (0.79 - 1.32)	0.8885
Digoxin	1.49 (1.20-1.85)	0.0003	1.58 (1.25-2.00)	0.0002
Warfarin	1.07 (0.86-1.33)	0.5244	0.96 (0.74-1.25)	0.7643
Statin	1.14 (0.92-1.42)	0.2251	1.17 (0.90-1.53)	0.2362
Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel	1.13 (0.77-1.68)	0.5310	1.20 (0.79-1.82)	0.3874
Corticosteroids use (inh [†] or po [‡])	1.43 (1.02-2.02)	0.0411	1.52 (1.06-2.18)	0.0215
Date of entry into the cohort				
Before July 30 th , 1999	Reference		Reference	
July 30 th , 1999 or later	0.88 (0.67-1.16)	0.3690	0.94 (0.70-1.26)	0.6618

*CI.: confidence interval; [†]inh.: inhaled; po.: [‡]per os.

Figures

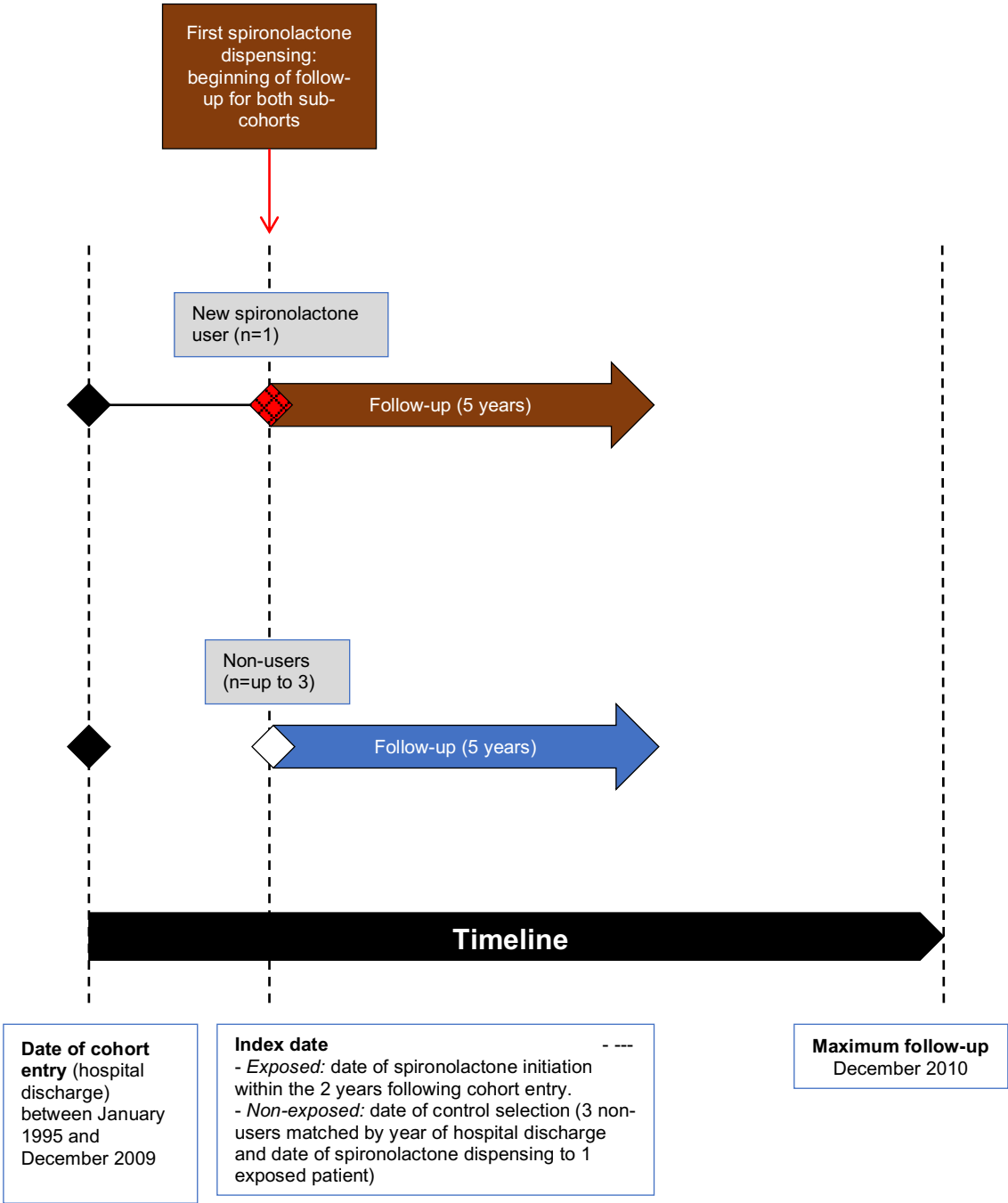


Figure 1. Cohort study timeline

Total number of patients in RAMQ database

Extraction criteria: random sample of patients aged 66 years and older between 1995 and 2009 (see the complete algorithm of extraction in 'Devis 20100014A_Livraison.doc')	367,500
---	----------------

Inclusion criteria

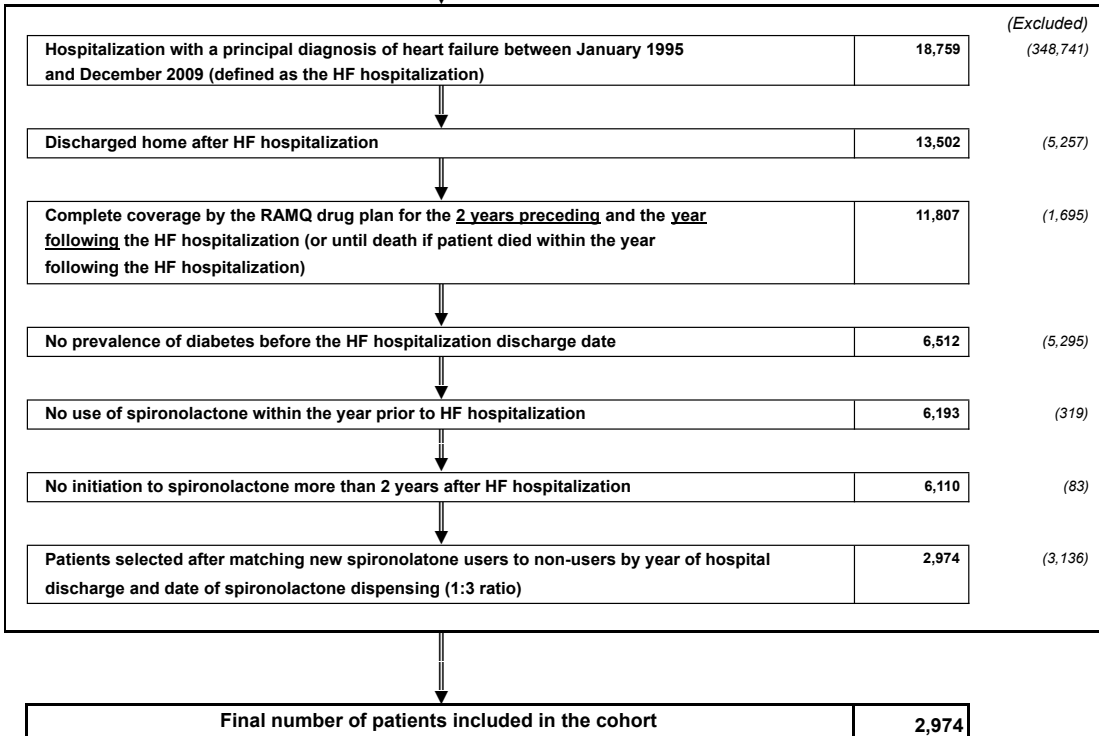


Figure 2. Flow-chart

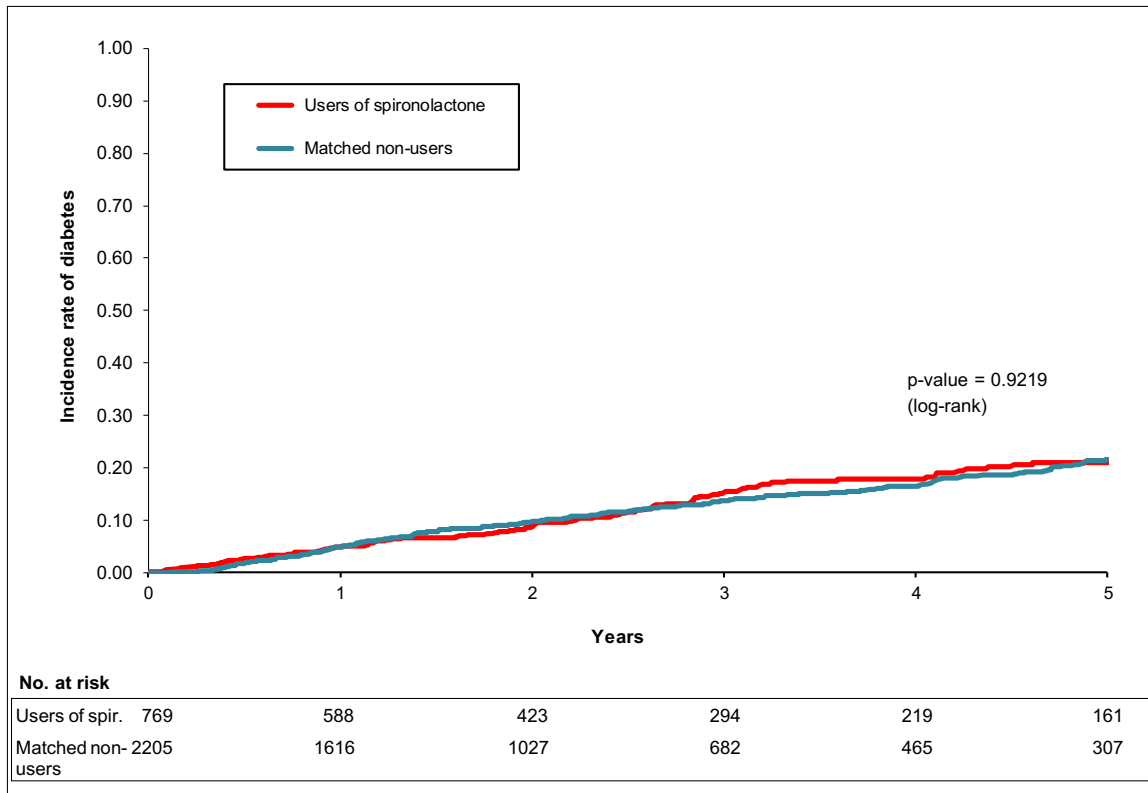


Figure 3. Kaplan-Meier Curves of the risk of new-onset diabetes among users of spironolactone and matched non-users – Comparisons were made using the log-rank test.

3 Discussion

Dans le cadre de l'avancement des connaissances au sujet de l'effet glycémique des ARM, nous considérons que cet article apporte des données particulières, qui sont peu disponibles dans la littérature. En effet, le devis d'étude a permis d'observer dans la vie réelle la progression clinique de l'homéostasie du glucose des patients IC sur une longue période de temps. Elle révèle ainsi des informations complémentaires à celles que nous avons observées dans notre revue systématique. Malgré la présence de biais caractéristiques à des études pharmacoépidémiologiques, nos résultats semblent convaincants, car ils étaient constants dans tous les modèles statistiques, incluant les analyses de sensibilité. De plus, les résultats de l'étude de cohorte convergent avec ceux de notre méta-analyse, dans le sens qu'ils confirment l'absence d'effet glycémique significatif de longue durée. L'ensemble de ces résultats nous mène toujours à considérer que, si l'effet sur la glycémie existe, il est temporaire et de court terme. Il ne se traduit pas en un effet clinique. Les résultats sont aussi homogènes avec ceux de la sous-étude de CHARM, incluse dans notre revue systématique, qui n'avait pas trouvé que la spironolactone était un prédicteur de diabète dans leur modèle multivariée.²⁷⁶ Nous percevons que, jusqu'à maintenant, les résultats sont concordants.

Au sujet de notre cohorte, nous croyons que nous avons atteint notre objectif d'établir des conditions de la vie réelle, car nos patients étaient assez représentatifs de patients âgés avec un diagnostic d'IC, à l'extérieur du milieu de recherche. Ceci est renforcé par les quelques autres associations avec le risque de diabète que nous avons détectées. Tel qu'énoncé dans notre article de cohorte, l'âge plus jeune,^{276, 277} la digoxine,³²⁵ et les corticostéroïdes²⁸³ ont déjà été associés et/ou expliqués de manière mécanistique dans d'autres études avec le risque de diabète.

Évidemment, nous reconnaissons clairement les limites de l'étude. Après tout, les conditions non contrôlées permettent d'étudier ce qui se passe dans la vie réelle, mais sont assujetties à des biais. Ces derniers ont été adressés dans notre article. En gros, le problème le plus flagrant est qu'il était impossible d'appliquer des critères d'inclusion/exclusion suffisamment restrictifs afin d'exclure des patients ayant, à la base, des variables qui sont clés à l'association

au risque de diabète. Alternativement, il n'était pas possible d'effectuer des analyses de sensibilité en fonction de ces variables. Des lacunes au niveau de la disponibilité de certaines données sont typiques aux études observationnelles utilisant des grandes bases de données.

Parmi les données manquantes, il n'était pas possible d'identifier les patients déjà prédiabétiques dans notre étude. Or, des concentrations anormales de glucose sont présentes dans une grande proportion de patients avec IC. En fait, dans d'autres sous-analyses du programme CHARM,³²⁶ seulement 16% des patients avec ICFer et 18% des patients avec ICFep étaient normoglycémiques. De plus, chez les patients avec ICFer, 22% avaient un état prédiabétique, et 26% avaient des niveaux d'HbA_{1c} indicatifs de diabète mais n'étaient pas diagnostiqués avec cette maladie. Les valeurs pour les patients ICFep étaient de 20% pour l'état prédiabétique, et 22% pour l'état diabétique non diagnostiqué.³²⁶ De même, dans des analyses additionnelles de l'étude PARADIGM-HF, évaluant l'effet du sacubitril/valsartan chez les patients avec ICFer, 26% des patients étaient normoglycémiques, alors qu'un autre 26% étaient prédiabétiques, et 13% remplissaient les critères de définition de diabète, sans diagnostic établi.³²⁷ Bien entendu, l'état prédiabétique peut progresser vers le développement du diabète.

D'autres variables associées avec le risque de diabète sont des variables de sévérité de l'IC : la FEVG et la classe fonctionnelle NYHA. Nous avons abordé dans notre revue systématique le fait que la sévérité de l'IC augmente le risque de diabète.²⁷³⁻²⁷⁵ Certains chercheurs expliquent ce phénomène par une augmentation de la résistance à l'insuline et une réduction en activité physique.²⁷³ D'autres proposent que des processus de cardiomyopathies, dysfonctions diastoliques, atteintes de la vasodilatation périphérique, et des dysfonctions du muscle squelettique contribuent à cette association.²⁷⁵

Il faut aussi se rappeler que non seulement la FEVG quantifie la détérioration de la fonction du VG pour l'ICFer, mais elle permet aussi de distinguer entre l'ICFer et l'ICFep.

Généralement, le diabète est présent dans environ 40% des patients avec ICFer, et 45% des patients avec ICFep.³²⁸ Entre autres, une grande étude de cohorte de 9 442 patients IC avait trouvé que la prévalence de diabète était statistiquement plus élevée chez les patients ICFep

versus ICFEr, avec 44.9% et 40.0% de cas de diabète ($p < 0.001$), respectivement.³²⁹ Il n'est pas clairement établi s'il existe une différence entre les deux types d'IC au niveau de l'impact du diabète sur les issues cliniques.³²⁸ Toutefois, certaines études avaient des résultats intéressants. Par exemple, dans une sous-étude de CHARM³³⁰ (programme évaluant l'effet du candésartan sur différentes populations d'IC¹⁵⁶, discuté plus en profondeur dans le prochain chapitre), l'augmentation dans le risque de mortalité de toute cause avec le diabète était similaire chez les patients ICFEr et ICFEp. Par contre, l'association entre le diabète et le risque du critère combiné de mortalité CV ou hospitalisation pour l'IC était plus marquée chez les patients avec ICFEp. L'amplitude était surtout observée en terme d'hospitalisation pour l'IC.^{328, 330} Il est important d'ajouter que cette population était constituée de 28.5% de patients diabétiques ICFEr, et 28.3% de patients diabétiques ICFEp.³³⁰ Nous pouvons voir que la proportion de patients avec diabète dans les études cliniques randomisées contrôlées^{158, 165, 166, 330} est parfois inférieure à celle des études observationnelles ou de registres. Par conséquent, les proportions de patients diabétiques dans les études cliniques ne sont pas nécessairement adéquates pour évaluer l'effet du diabète sur les issues cliniques. Ensuite, toujours concernant les désordres métaboliques, la prévalence d'obésité semble être plus élevée chez les patients avec ICFEp. Bref, il faut conclure que des stratifications des patients IC en fonction de leur FEVG (réduite ou préservée), pourrait générer des résultats encore plus intéressants.

Finalement, avec les variables de la vie réelle qui ne peuvent pas toutes être ajustées de façon statistique, il y a potentiellement d'autres facteurs qui ont influencé la glycémie. Parmi ces derniers, il y a toujours l'utilisation de médicaments concomitants influençant la glycémie. Cette étude de cohorte a permis d'observer une association entre la digoxine et le risque de diabète. Cependant, d'autres médicaments CV encore plus communément utilisés en IC, tels que les IECA et ARA, sont aussi connus pour leurs effets sur la glycémie.^{280, 331, 332} Cet aspect a été exploré dans le prochain projet.

Chapitre 4 : Analyse rétrospective de la combinaison médicamenteuse de la spironolactone avec le candésartan au sujet de la glycémie en insuffisance cardiaque – Sous-étude d’une étude prospective

1 Introduction

1.1 Autres inhibiteurs du SRAA influençant le glucose

Nous avons abordé dans l’introduction de cette thèse le fait que d’autres médicaments utilisés en IC sont associés à des effets bénéfiques ou néfastes sur le contrôle de la glycémie. Ces médicaments incluent d’autres inhibiteurs du SRAA. Notamment, les IECA et ARA ont été associés à une amélioration de la glycémie, incluant le risque de développement de diabète.¹⁻⁶

Une étude intéressante ressort parmi celles qui ont été discutées jusqu’à maintenant dans cette thèse : l’évaluation du candésartan dans le programme CHARM.⁷ Brièvement, ce programme consistait de trois études comparant l’impact du candésartan ou un placebo sur le risque de mortalité de toute cause, mortalité CV, et hospitalisation pour l’IC dans trois populations IC différentes. CHARM-Alternative comparait le candésartan à un placebo chez des patients avec ICFEr intolérants aux IECA.⁸ Dans CHARM-Added, le candésartan ou un placebo était ajouté au traitement de patients ICFEr déjà traités avec un IECA.⁹ CHARM-Preserved évaluait les effets chez des patients avec ICFEp.¹⁰ Nous avons inclus une sous-étude de programme CHARM dans notre revue systématique (Chapitre 2), qui avait analysé les prédicteurs de développement de diabète dans ces populations.¹¹ Or, cette étude était parue après une sous-étude initiale qui avait évalué l’effet du candésartan-même sur le risque de diabète chez les patients de CHARM. Ces données, publiées en 2005, montraient que la candésartan prévenait le développement de diabète.¹² L’effet était significatif dans l’ensemble de la population. En stratifiant par les trois populations, l’effet était moindre chez les patients dans l’étude CHARM-Added, donc chez les patients prenant déjà un IECA. Ainsi, ces analyses font partie

des données caractérisant le candésartan, un ARA, comme un inhibiteur du SRAA avec un effet bénéfique sur la glycémie.

Dans le cadre de cette thèse, il est important de prendre en compte les effets glycémiques des autres médicaments communément utilisés en IC, car ils sont donnés en polythérapie. L'effet potentiel de la spironolactone sur la glycémie pourrait varier selon les effets de la co-médication.

1.2 La polythérapie des inhibiteurs du SRAA

1.2.1 IECA avec ARA

Tel que mentionné dans le Chapitre 1, la combinaison d'IECA avec ARA était théoriquement intéressante, car l'Ang II continue d'être produite lors du traitement avec un IECA,¹³ probablement via les voies alternatives des chymases.¹³⁻¹⁵ Ainsi, la double inhibition de l'Ang II avec l'ajout d'un ARA pourrait être plus favorable pour assurer cette inhibition.⁹ Non seulement le traitement d'IECA avec ARA préviendrait de manière plus importante les effets d'Ang II, mais il serait aussi accompagné des effets bénéfiques caractéristiques des IECA. Nous nous référons ici à l'accumulation de la bradykinine, induite par l'inhibition de sa dégradation par les IECA. Ainsi, les effets vasodilatateurs et antithrombotiques de cette kinine seraient augmentés.^{9,16} Puis, grâce à l'inhibition du récepteur AT₁ par les ARA, les effets cardioprotecteurs d'autres récepteurs à l'angiotensine seraient plus marqués.¹⁶

L'étude CHARM-Added⁹ était effectuée suite à plusieurs autres études comparant la combinaison d'ARA avec IECA. Des études avaient démontré auparavant que la combinaison d'IECA avec le valsartan¹⁷ ou le candésartan^{18,19} était bénéfique sur les fonctions hémodynamiques et neurohormonales, ainsi qu'au niveau du remodelage cardiaque.¹⁷⁻¹⁹ Dans d'autres études, la combinaison d'IECA avec ARA (losartan²⁰ ou irbésartan²¹) semblait améliorer la capacité à l'exercice^{20,21} et la classe fonctionnelle NYHA.²⁰ Il était particulièrement intéressant d'observer que l'étude sur la candésartan (RESOLVD-*Randomization Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) avait trouvé que la combinaison de candésartan avec IECA était associée à une diminution significative des

BNP.¹⁸ La réduction en BNP était observée aussi avec le valsartan chez des patients qui, en majorité, prenaient un IECA.²² Au niveau clinique, des analyses avaient démontré une réduction de morbidité, mais non de mortalité, avec la combinaison du valsartan avec un IECA.²³

CHARM-Added, publiée en 2003, évaluait aussi l'effet du candésartan avec IECA sur les issues cliniques de morbidité et mortalité.⁹ Elle a démontré que la combinaison de candésartan (dose maximale 32 mg/d) avec IECA réduisait le risque combiné de mortalité CV ou hospitalisation pour l'IC, comparé au placebo avec IECA.⁹ Il faut préciser que seulement une partie des patients (55%) étaient sous traitement de β -bloqueurs, ce qui diffère des normes de traitements actuelles recommandant cette classe pharmacologique à tous les patients ICFer, à l'exception des cas d'intolérance.²⁴ La faible proportion de patients avec β -bloqueurs pourrait être expliquée par l'époque à laquelle les patients étaient recrutés. En effet, ils étaient randomisés durant l'année 1999. À ce moment, les bénéfices cliniques des β -bloqueurs sur la morbidité et mortalité avaient déjà été observés dans les quelques années précédentes,²⁵ mais plusieurs études clés qui ont mené à l'utilisation de β -bloqueurs chez tous les patients IC, sauf en cas d'intolérance, étaient publiées cette même année^{26,27} ou dans les quelques années suivantes.^{28,29} D'ailleurs, les β -bloqueurs étaient initialement utilisés seulement chez les patients avec IC légère à modérée (NYHA II-III), et, après plus de recherche,²⁹ ils ont aussi été approuvés pour l'IC sévère.^{30,31} En retournant au sujet principal, des analyses de patients avec ICFer regroupés des études CHARM-Added et CHARM-Alternative démontraient toujours un bénéfice clinique de candésartan, peu importe la combinaison médicamenteuse.³²

À la base de ces nombreuses investigations, une étude était effectuée dans notre équipe de recherche : CANDIID (*Effect of ACE inhibitor alone versus ACE inhibitor plus high dose candesartan on BNP, immune markers, inflammatory status, and urinary kinins in patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction*). Publiée en 2007, cette étude multicentrique, randomisée, contrôlée, à double insu, à groupes parallèles, de phase IV, évaluait l'effet de la combinaison du candésartan avec un IECA versus un placebo avec un IECA sur les peptides natriurétiques et des marqueurs d'inflammation et de stress oxydatif. La durée de l'étude était de 24 semaines, dont les 8 premières représentaient la phase de titration

(4-8 mg à 32 mg, si tolérée).³³ À propos de la population à l'étude, les critères d'éligibilité ressemblaient à ceux dans l'étude CHARM-Added.^{9,33} Brièvement, les 80 patients IC recrutés avaient une FEVG < 40%, une classe fonctionnelle NYHA II-IV, et étaient sous traitement optimal d'un IECA pendant au moins trois mois avant la randomisation. Contrairement aux études dans le passé, où seulement une certaine proportion de patients prenait des β -bloqueurs, les patients dans CANDIID devaient aussi être sous traitement optimal d'un β -bloqueur. L'étude a démontré que la combinaison de candésartan avec un IECA était associée à une diminution en NTproBNP et hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*).³³

Par la suite, une sous-étude de CANDIID était effectuée en tant que preuve de concept, analysant l'association entre les polymorphismes génétiques du SRAA et les réponses hémodynamiques, neurohormonales, et anti-inflammatoires au candésartan chez 31 patients de CANDIID, traités aussi avec un IECA.³⁴ Les résultats indiquaient que le polymorphisme du récepteur AT₁, *AGTRI* A1166C, influençait la réponse au candésartan. Les homozygotes A116 avaient une réduction plus significative de la pression artérielle après deux semaines de traitement. Par contre, les porteurs des allèles AC avaient une réduction plus significative des niveaux de NTproBNP à la fin de l'étude, suggérant qu'ils pourraient bénéficier plus du traitement du candésartan à hautes doses.³⁴ Étant donné que la taille d'échantillon était petite, une étude de plus grande envergure était nécessaire à ce sujet.

Afin d'approfondir ces investigations, l'étude prospective, ouverte, multicentrique, non randomisée, CANDIID-II était mise en place dans notre groupe. La population à l'étude était similaire à celle dans l'étude CANDIID originale. Cette fois-ci, le candésartan était ajouté au traitement de tous les 300 patients recrutés de l'étude. Ils étaient tous sous traitement optimal d'un IECA et un β -bloqueur, sauf en cas d'intolérance. L'objectif de l'étude était de continuer l'évaluation de polymorphismes génétiques modulant la réponse au candésartan, principalement, le variant génétique *AGTRI* A1166C.³⁵ Après 16 semaines de traitement, le candésartan était associé à une réduction significative dans les niveaux de BNP, NTproBNP, et aldostérone, et à une augmentation significative de la masse de la rénine et de l'activité de la rénine. Il réduisait aussi significativement la pression artérielle, après 60 minutes et pendant le suivi, ainsi que la eGFR. L'étude n'a pas trouvé d'association statistiquement significative

entre le variant *AGTRI* A1166C et la réduction en peptides natriurétiques après 16 semaines de traitement avec le candésartan. Par contre, une augmentation compensatrice plus marquée de l'activité de la rénine et des concentrations en aldostérone était observée avec ce polymorphisme.³⁵

1.2.2 IECA, ARA, et ARM

En retournant aux médicaments d'intérêt de cette thèse, les ARM, l'utilisation de la spironolactone était encouragée mais optionnelle dans CANDIID-I. Chez les patients traités avec la spironolactone, la dose moyenne de candésartan était inférieure à celle chez les patients traités avec un IECA et un placebo.³³ Dans CANDIID-II, une étude plus récente, l'utilisation de la spironolactone était permise mais non recommandée.³⁵ CANDIID-II était effectuée avant la publication de 2011 de l'étude EMPHASIS, démontrant les bénéfices des ARM chez les patients avec IC modérée.³⁶

De manière similaire aux ARA, en plus des réussites dans les bénéfices cliniques,³⁷ la spironolactone a aussi été associée à une diminution dans les niveaux de peptides natriurétiques et de remodelage cardiaque.^{38,39} Une question chronologiquement évidente se présente : quel est l'effet de la trithérapie d'IECA, ARA, et ARM ? Cette question était étudiée dans des analyses additionnelles de l'étude CHARM-Added.⁴⁰ Cette fois-ci, l'effet du candésartan sur la mortalité et l'hospitalisation pour l'IC était évalué selon la prise au début de l'étude de spironolactone et/ou β -bloqueurs. Les résultats indiquaient que la prise de spironolactone, avec ou sans β -bloqueur, ne modifiait pas l'effet du candésartan sur les issues cliniques chez les patients traités avec un IECA.⁴⁰ Plus de recherche était nécessaire à ce sujet.

1.3 Effets des combinaisons d'inhibiteurs du SRAA sur le contrôle de la glycémie

De manière intéressante, les études CANDIID avaient aussi quelques données sur le contrôle du glucose. Dans CANDIID-I, l'ajout de candésartan à un IECA était associé à une diminution des concentrations de glucose sanguin après une période de six mois (7.49 ± 2.98 mmol/L [baseline] à 6.57 ± 2.19 mmol/L [6 mois], $p = 0.02$).³³ L'effet glycémique du candésartan était plus bénéfique chez les patients avec un glucose > 7.9 mmol/L au départ.³³ Chez un sous-

groupe de patients non traités avec l'insuline, il y avait une petite augmentation en insuline et une diminution non significative de l'indice FIRI (*fasting insulin resistance index*, expliqué à l'Annexe 1).³³ En ce qui concerne CANDIID-II,³⁵ des résultats préliminaires avaient montré une diminution dans les concentrations de glucose à jeun, ainsi que l'indice HOMA-IR, après 16 semaines de traitement avec le candésartan combiné à un IECA (résultats non publiés).

Ainsi, ces données suggèrent aussi que le candésartan pourrait jouer un rôle bénéfique au niveau de la glycémie. Puisque des données préliminaires sur la glycémie étaient disponibles dans CANDIID-II et qu'une certaine proportion des patients était aussi traitée avec la spironolactone, les données de CANDIID-II étaient très appropriées pour des analyses post-hoc au sujet de l'impact des ARM (spironolactone) sur l'effet des ARA (candésartan) au niveau du contrôle du glucose.

2 Objectifs et hypothèses

Les objectifs de cette sous-étude étaient d'évaluer l'impact de la spironolactone sur l'effet du candésartan au niveau des peptides natriurétiques et des marqueurs hémodynamiques, neurohormonaux, inflammatoires, rénaux, et glycémiques. La dose maximale tolérée du candésartan était aussi évaluée.

Notre hypothèse était la suivante : les patients traités avec la spironolactone toléreraient une dose inférieure de candésartan, mais aurait des améliorations similaires dans les niveaux de BNP et d'autres marqueurs, sauf pour le métabolisme du glucose. Concernant le dernier point, l'hypothèse était émise que la spironolactone diminuerait l'effet potentiellement bénéfique du candésartan sur les marqueurs de contrôle de glucose.

3 Méthodes

3.1 Population à l'étude provenant de l'étude CANDIID-II

La population à l'étude provenait originalement de l'étude CANDIID-II. L'étude CANDIID-II était une étude multicentrique, prospective, ouverte, non randomisée. Elle visait à recruter 300 patients avec IC symptomatique à partir de 16 centres canadiens. Les critères d'inclusion

principaux étaient : une classe fonctionnelle NYHA II à IV pendant au moins quatre semaines avant l'inclusion dans l'étude, une FEVG documentée $\leq 40\%$ dans les six mois précédents, un traitement avec doses optimales d'un IECA et un β -bloqueur, à l'exception de cas de contre-indication ou d'intolérance, durant quatre semaines. L'utilisation de la spironolactone était permise, mais non recommandée, et les patients traités avec cet ARM devaient avoir un suivi étroit.³⁵

3.2 Déroulement de l'étude CANDIID-II

Les patients recevaient ouvertement le candésartan pendant une durée de 16 semaines. Les huit premières semaines de l'étude consistaient d'une phase de titration de la dose du candésartan, et les huit semaines suivantes représentaient la phase de traitement. La titration commençait à 4 mg/d et était titrée pour atteindre 32 mg/d après huit semaines, si tolérée. Plus précisément, chaque patient était suivi pendant les 4 heures suivants la première administration de 4 mg/d. Par la suite, il était réévalué à toutes les deux semaines, pour titrer la dose de candésartan de 4 mg à 8 mg, puis à 16 mg, et, enfin, à 32 mg dans les premières huit semaines suivant l'entrée dans l'étude, si tolérée.³⁵

3.3 Devis de la sous-étude de CANDIID-II

Dans la sous-étude rétrospective de CANDIID-II, les patients étaient stratifiés en deux sous-groupes selon l'utilisation de la spironolactone : patients traités avec la spironolactone en combinaison avec le candésartan, et les patients traités avec le candésartan seul. Des comparaisons étaient faites entre les deux groupes au niveau de leurs caractéristiques au début de l'étude et les changements, après 16 semaines, dans les marqueurs d'intérêt.

3.4 Les marqueurs d'intérêt

Le critère de jugement primaire était le changement en BNP et NTproBNP à la fin de l'étude. Les critères de jugement secondaires incluaient : les changements aigus et à long terme de la pression artérielle, la masse de la rénine, l'activité de la rénine, l'aldostérone; le CRP; la fonction rénale (eGFR), le potassium sérique et l'albuminurie; le glucose plasmatique, l'insuline plasmatique, et HOMA-IR; la classe fonctionnelle NYHA; l'occurrence d'effets

indésirables (cas d'hyperkaliémie et détérioration de la fonction rénale) et cessation du médicament d'étude avant la date prévue; l'observance; la dose maximale de candésartan et la dose moyenne de candésartan à la fin de l'étude. Pour HOMA-IR, l'équation utilisée était la suivante : $HOMA-IR = 0.1394 \times \text{insuline à jeun (mmol/L)} \times \text{glucose plasmatique à jeun (mmol/L)} / 22.5$. Le facteur de 0.1394 est utilisé pour transformer les unités d'insuline en mU/L. Les patients diabétiques sous traitement avec insuline et les patients diabétiques ayant eu un changement dans leurs agents hypoglycémiant oraux étaient exclus des analyses des marqueurs de contrôle de glucose.

3.5 Considérations statistiques

Premièrement, des statistiques descriptives étaient effectuées, incluant mais non limitées à des moyennes et écarts types (déviations standards), sur les variables de début d'étude (*baseline*). Des tests-t étaient effectués pour détecter toute hétérogénéité entre les groupes (candésartan seul versus candésartan avec spironolactone). Une transformation logarithmique était effectuée pour les variables non normalement distribuées. Deuxièmement, après 16 semaines de traitement, des comparaisons statistiques étaient effectuées sur tous les critères de jugement primaires et secondaires : la pression artérielle et les biomarqueurs.

La pression systolique et diastolique étaient analysées durant l'étude (au début de l'étude, 2-heures après la première dose, 4-heures après la première dose, après deux semaines, et après 16 semaines) avec une analyse de variance ANOVA à un facteur pour mesures répétées par groupe, et répétées aux visites où le terme interaction (groupe*visite) était testé. Dans le cas où ce dernier était non significatif, des comparaisons pour des visites post-dose par respect à la pré-dose étaient effectuées et testées avec la correction de Dunnett pour comparaisons multiples, peu importe la variable de groupe. Pour les biomarqueurs, des analyses de covariance (ANCOVA) étaient effectuées sur le changement de la semaine 0 à la semaine 16, par groupe, et ajustées pour les valeurs de début de l'étude. Les termes d'interaction entre la variable groupe et les covariables de début d'étude étaient aussi testés. Pour la classe fonctionnelle NYHA, des équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equation Analysis* [GEE]) étaient effectuées par groupe, visite, et ajustées pour les mesures de début d'étude de la classe NYHA (I-II et III-IV). Les termes d'interaction entre les groupes et

visites étaient aussi testés et les *odds ratio* étaient calculés. Pour les biomarqueurs à variables continues, une transformation logarithmique était effectuée sur les changements non normalement distribués.

L'observance au médicament d'étude était déterminée de la façon suivante : tout patient qui avait pris le médicament d'étude à n'importe quelle visite et pour qui l'adhérence était connue, était inclus dans l'analyse. L'adhérence était catégorisée comme < 20%, 20%-80%, > 80%. L'adhérence était déterminée par visite.

Toutes les analyses étaient effectuées avec le logiciel SAS version 9.1 et plus (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et faites avec un niveau de signification de 0.05.

4 Résultats

4.1 Les caractéristiques démographiques et cliniques

L'étude CANDIID-II avait recruté 301 patients, mais deux patients étaient exclus car leur FEVG a augmenté à > 40% dans la semaine suivant leur inclusion dans l'étude. Ainsi, des données d'analyses étaient disponibles sur 299 patients.³⁵

Dans la sous-étude CANDIID-II, 70 patients étaient traités avec la spironolactone. Les caractéristiques de début d'étude sont présentées dans le Tableau I. La population à l'étude consistait surtout d'hommes, âgés de 65 ans, en moyenne (groupe spironolactone : 64.67±10.75 ans; sans spironolactone : 65.63±9.83 ans), et surtout d'ethnicité caucasienne. Ils avaient surtout un surpoids et une histoire de maladie ischémique.

Il y avait quelques différences statistiquement significatives entre les groupes. Les patients avec spironolactone avaient une FEVG significativement plus basse (27.67±6.92) que les patients sans spironolactone (29.70±6.96, p=0.0331). Aussi, une proportion plus importante de patients avec la spironolactone avait une classe fonctionnelle NYHA III (35.71%, versus 17.47%, p=0.0037). De plus, un nombre plus important de ces patients avaient de la fibrillation auriculaire (37.14%, versus 24.02, p=0.0306). Il y avait aussi un plus grand pourcentage de patients qui avaient été hospitalisés dans l'année précédente dans ce groupe

(64.29%, versus 47.16%, $p=0.0121$). Les patients dans le groupe spironolactone avaient des niveaux significativement plus élevés de triglycérides ($p=0.0037$), alors que leurs niveaux de sodium étaient plus bas ($p=0.0010$). Par contre, la pression systolique était significativement plus basse dans le groupe spironolactone (114.35 ± 15.30 , versus 121.67 ± 15.49 mmHg, $p=0.0006$ pour la pression systolique).

Tableau I. Caractéristiques au moment d'inclusion dans l'étude des patients avec et sans traitement de spironolactone de l'étude CANDIID-II

Caractéristiques	Spironolactone début d'étude (n=70)	Sans spironolactone début d'étude (n=229)	Valeur-P
Sexe, masculin (%)	87.14	82.53	0.3618
Âge, années	64.67±10.75	65.63±9.83	0.4841
Ethnicité Caucasien (%) Autre (%)	95.71 4.29	95.2 4.8	0.8099
Indice de masse corporelle (IMC, kg/m ²)	30.20±6.52	28.82±5.80	0.0909
Étiologie de l'IC, ischémique (%)	75.71	70.31	0.8098
Classe fonctionnelle NYHA (%) II III IV	64.29 35.71 0	82.10 17.47 0.44	0.0037
FEVG (%)	27.67±6.92	29.70±6.96	0.0331
Hypertension (%)	57.14	56.33	0.9047
LDL (mmol/L)	2.03±0.64	2.08±0.74	0.6154
Ratio cholestérol total/HDL	3.95±1.17	3.66±1.15	0.0723
Triglycérides (mmol/L)	1.94±1.02	1.54±0.98	0.0037
Diabète (%)	37.14	31.88	0.4127

Fibrillation auriculaire (%)	37.14	24.02	0.0306
Pression, mmHg			
Systolique	114.35±15.30	121.67±15.49	0.0006
Diastolique	67.21±9.10	70.37±10.03	0.0194
Fréquence cardiaque, bpm	66.27±8.71	66.50±10.33	0.8679
eGFR, ml/min/1.73m ² au début de l'étude	71.73±25.58	74.74±21.15	0.2013
Sodium sérique, mmol/L	138.75±2.66	139.90±2.47	0.0010
Potassium sérique, mmol/L	4.33±0.44	4.29±0.38	0.4479
Hospitalisation dans l'année précédente (%)	64.29	47.16	0.0121

Le Tableau II présente la thérapie de début d'étude. Tel que décrit dans le protocole de recherche, tous les patients étaient sous traitement avec un IECA au début de l'étude. La dose d'énalapril était similaire entre les deux groupes (19±10.23 mg groupe spironolactone versus 17.67±10.18 mg groupe sans spironolactone). La dose moyenne de spironolactone dans le groupe de combinaison était de 19.69±6.41 mg. Une proportion significativement plus importante de patients avec la spironolactone était aussi traitée avec la digoxine (54.29% versus 17.47%, p<0.0001) et le diurétique de l'anse furosémide (92.86% versus 64.63%, p<0.0001). De plus, la dose de furosémide était significativement plus grande dans le groupe spironolactone (80.15±67.65 mg versus 46.18±39.05 mg, p=0.0003). Aussi, un nombre plus grand de patients dans ce groupe utilisait les hypoglycémiant oraux (14.29% versus 4.80%, p=0.0066).

Tableau II. Médicaments au moment d'inclusion dans l'étude des patients avec et sans traitement spironolactone de l'étude CANDIID-II.

Médicaments au début d'étude, (%)	Patients avec spironolactone début d'étude (n=70)	Patients sans spironolactone début d'étude (n=229)	Valeur-p
IECA	100	100	N/A

<i>Dose moyenne, eq mg d'énalapril</i>	19.0±10.23	17.67±10.18	0.3406
β-bloqueurs	92.86	94.32	0.5802
Digoxine	54.29	17.47	<0.0001
Diurétiques de l'anse Furosémide	92.86	64.63	<0.0001
Métolazone	2.86	1.31	0.3335
Diurétiques thiazidiques*	0	5.24	0.0753
<i>Dose moyenne, mg de spironolactone</i>	19.69±6.41	N/A	N/A
Suppléments potassium	12.86	11.79	0.8103
Agents hypoglycémiant oraux**	14.29	4.80	0.0066
Insuline	0	0.44	~0.9999

*Diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide, dyazide, triazide, indapamide, indapamide hemihydrate

**Hypoglycémiant oraux incluait : glibenclamide, gliclazide, metformine, metformine hydrochloride, pioglitazone, rosiglitazone maléate

N/A : non applicable.

4.2 Les changements dans les marqueurs neurohormonaux, pression artérielle, potassium, et marqueurs rénaux

Dans l'ensemble de la population, il y avait une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique. En comparant les deux groupes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes (Tableau III) en termes de changements dans la pression systolique ou diastolique après 2-heures (systolique p=0.62; diastolique p=0.32), 4-heures (systolique p=0.40; diastolique p=0.36), deux semaines (systolique p=0.66; diastolique p=0.30), et 16 semaines (systolique p=0.90; diastolique p=0.33). Les termes d'interaction groupe*visite étaient non significatifs.

Tableau III. Changements en pression artérielle dans étude CANDIID-II

Pression (mmHg)	Changement 2 heures			Changement 4 heures			Changement 2 semaines			Changement 16 semaines		
	C	C+S	P	C	C+S	P	C	C+S	P	C	C+S	P
Systolique	-7.13	-7.93	0.6186	-7.05	-5.81	0.4025	-6.99	-6.23	0.6632	-7.53	-6.32	0.8958
Diastolique	-4.84	-3.69	0.3171	-4.91	-4.00	0.3575	-4.32	-3.14	0.3028	-3.63	-5.01	0.3339

C: candésartan; C+S: candésartan et spironolactone

Concernant les changements dans les biomarqueurs (Tableau IV), les niveaux de BNP et NTproBNP ont diminué dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative entre les groupes (changement BNP entre les groupes $p=0.71$; changement NTproBNP entre les groupes $p=0.20$). Dans l'ensemble de la population, il y avait aussi une réduction de l'aldostérone, la microalbuminurie et la eGFR pendant l'étude. Au contraire, la masse et l'activité de la rénine, ainsi que les niveaux de potassium, ont augmenté. En comparant les changements entre les groupes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes dans les changements après 16 semaines dans la masse de la rénine ($p=0.85$), l'activité de la rénine ($p=0.85$), l'aldostérone ($p=0.32$), CRP ($p=0.17$), et la microalbuminurie ($p=0.53$). De même, les changements dans le contrôle de glucose, différents selon les marqueurs, n'avaient pas de différences significatives entre les groupes selon les mesures de glucose ($p=0.32$), insuline ($p=0.24$), et HOMA-IR ($p=0.12$). Les termes d'interaction entre le groupe et les covariables de début de l'étude étaient non significatifs.

Pour ce qui est de l'état de l'IC (Tableau V), initialement, les patients prenant la spironolactone avaient une classe fonctionnelle NYHA plus sévère, mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative (NYHA III-IV groupe spironolactone versus groupe candésartan seul : OR 1.33; CI [0.66-2.67]; $p=0.42$, après ajustement pour la classe NYHA de début d'étude). Après 16 semaines de traitement, il y avait une amélioration dans la classe fonctionnelle NYHA dans les deux groupes (patients NYHA III-IV 35.71% à 26.79% spironolactone; 17.91% à 12.21% candésartan seul; NYHA III-IV semaine 16 versus début d'étude OR 0.28 [0.11-0.76]; $p=0.0118$, peu importe l'effet groupe et quand ajusté pour la valeur de début d'étude de NYHA). Cependant, il y avait quand même une plus grande proportion de patients dans le groupe spironolactone qui avait une classe fonctionnelle NYHA III en comparaison au groupe sans spironolactone. Les termes d'interaction entre le groupe et la visite étaient non significatifs.

La seule différence statistiquement significative à la fin de l'étude était au niveau de l'augmentation dans les niveaux de potassium et la détérioration de la fonction rénale (Tableau IV). Dans le groupe de thérapie combinée, le potassium augmentait de 4.33 à 4.61 mmol/L (changement 0.28), alors que dans le groupe traité avec le candésartan seul, il a augmenté de 4.29 à 4.40 mmol/L (changement 0.12), avec $p=0.0046$. Une réduction de la eGFR était observée dans les deux groupes, et était significativement plus importante dans le groupe de thérapie combinée (71.73 à 63.46 mL/min/1.73m², changement -10.63; versus 74.74 à 71.25 mL/min/1.73m², changement -4.87; $p<0.0001$). Ainsi, des niveaux augmentés de potassium et une détérioration de la fonction rénale étaient plus importants dans le groupe traité avec la combinaison de spironolactone avec le candésartan.

Tableau IV. Changements de biomarqueurs dans l'étude CANDIID-II

Marqueurs	Début d'étude		Semaine 16		Changement		Valeur-P
	C+S	C	C+S	C	C+S	C	
BNP, ng/L	220.32	217.53	146.04	174.98	-62.33	-42.90	0.7141
NTproBNP, ng/L	1110.34	1316.84	1063.39	1067.33	-5.55	-264.80	0.1980
Masse rénine, ng/L	290.82	88.85	415.69	193.47	116.62	110.60	0.8482
Activité rénine, ng/L.s	3.16	1.39	3.94	2.24	0.84	0.93	0.8508
Aldostérone, ng/L	233.90	170.15	185.96	152.62	-52.41	-16.12	0.3193
CRP, mg/L	3.48	4.17	4.16	3.08	0.69	-1.04	0.1730
Microalbuminurie, mg/d	30.91	47.43	27.11	32.67	-4.71	-18.47	0.5307
Potassium sérique, mmol/L	4.33	4.29	4.61	4.40	0.28	0.12	0.0046
eGFR, mL/min/1.73m ²	71.73	74.74	63.46	71.25	-10.63	-4.87	<0.0001
Glucose plasmatique, mmol/L (sur groupe pré-spécifié*)	6.26	6.08	6.39	6.20	0.35	0.13	0.3189
Insuline plasmatique, pmol/L (sur groupe pré-spécifié*)	191.66	166.00	159.05	121.52	15.43	-45.68	0.2351
HOMA-IR (sur groupe pré-spécifié*)	7.28	6.10	8.80	4.76	3.35	-1.30	0.1203

BNP: B-type natriuretic peptide; CRP: C-reactive protein; NTproBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

*Les patients diabétiques sous traitement avec insuline et les patients diabétiques ayant eu un changement dans leurs agents hypoglycémifiants oraux étaient exclus de ces analyses

Tableau V. Changements dans l'état d'IC (classe fonctionnelle NYHA) dans étude CANDIID-II

Classe NYHA (%)	Début d'étude		Semaine 16	
	C+S	C	C+S	C
I	0	0	3.57	9.39
II	64.29	82.10	69.64	78.40
III	35.71	17.47	26.79	12.21
IV	0.00	0.44	0	0
NYHA groupé (%)	C+S	C	C+S	C
I-II	64.29	82.10	73.21	87.79
III-IV	35.71	17.90	26.79	12.21
Changement (%)	C+S	C	C+S	C
Amélioration	NA	NA	12.50	15.49
Sans changement			87.50	81.22
Détérioration			0.00	3.29

C: candésartan; C+S: candésartan et spironolactone

4.3 Cas d'hyperkaliémie, observance, et dosage

Il y avait significativement plus de cas d'hyperkaliémie ($K \geq 5.5$ mmol/L) dans le groupe traité avec la spironolactone (7.14%, versus 1.41%, $p=0.0362$, Tableau VI). Concernant le candésartan, l'observance était similaire dans les deux groupes, mais la dose moyenne était plus faible chez les patients traités aussi avec la spironolactone (14.71 mg versus 19.49 mg, $p=0.0480$). En fait, parmi les patients restant sur la thérapie du candésartan à la fin de l'étude, le pourcentage de patients qui toléraient la dose la plus élevée de candésartan (32 mg) dans le groupe spironolactone était presque la moitié des patients qui avaient atteints cette dose dans le groupe traité avec le candésartan seul (25.93% versus 47.87%, respectivement, $p=0.0072$).

Tableau VI. Fin d'étude cas d'hyperkaliémie, observance, et dosage dans l'étude CANDIID-II

Variabes	C+S	C	Valeur-p
Tous cas d'hyperkaliémie durant l'étude, $K \geq 5.5$ (oui/non) (%)	7.14	1.41	0.0362

Dans l'ensemble en respect du nombre d'épisodes et nombre de sujets			
Pourcentage de patients non observants au candésartan (%) à la semaine 16	5.36	3.76	0.7031
Dose moyenne de candésartan (mg)	14.71	19.49	0.0480
Pourcentage de patients dans chaque dose de candésartan (%) à la semaine 16			
4 mg	22.22	23.70	0.0072
8 mg	27.78	14.22	
16 mg	24.07	14.22	
32 mg	25.93	47.87	

C: candésartan; C+S: candésartan et spironolactone

5 Discussion

5.1 Résumé de l'étude

En résumé, dans la sous-étude de CANDIID-II, les patients traités avec la spironolactone étaient plus malades en comparaison aux patients qui étaient traités seulement avec le candésartan seul. L'état de l'IC était plus sévère, avec une FEVG plus diminuée, une prévalence plus importante de la classe fonctionnelle NYHA III, et une fréquence plus élevée d'hospitalisations dans l'année précédant l'étude. De plus, la fibrillation auriculaire était aussi plus fréquente dans ce groupe. Au sujet de la médication concomitante, le furosémide était utilisé significativement plus dans le groupe spironolactone, et la dose moyenne était plus élevée. Puis, la digoxine était aussi plus souvent utilisée dans ce groupe. Ces résultats reflètent les pratiques cliniques plus anciennes, car, avant l'étude EMPHASIS de 2011 démontrant les bénéfices cliniques d'ARM aussi en IC modérée,³⁶ les ARM étaient prescrites à des patients avec une IC plus avancée. Finalement, la pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient plus basses dans le groupe spironolactone. Ces observations sont probablement dues à l'effet additif antihypertenseur de la spironolactone chez les patients traités avec ce médicament.

Après 16 semaines de traitement, la spironolactone n'affectait pas les changements dans la plupart des critères de jugement. Il n'y avait pas de différences dans les changements en BNP, NTproBNP, la rénine, l'aldostérone, ou les marqueurs de contrôle de glucose. Pour ce qui est de l'état de l'IC, malgré le fait qu'il y avait une amélioration significative dans la classe fonctionnelle NYHA, peu importe le groupe, la classe NYHA restait plus sévère dans le groupe spironolactone.

La seule différence significative observée était au niveau des effets indésirables. L'ajout de la spironolactone semblait exercer un effet négatif sur le potassium, avec des niveaux de potassium augmentés et plus de cas d'hyperkaliémie. De même, l'inclusion de la spironolactone dans cette combinaison médicamenteuse était associée à une détérioration plus importante de la fonction rénale. Finalement, en accord avec notre hypothèse, les patients sous spironolactone toléraient une dose plus faible de candésartan.

5.2 Combinaisons médicamenteuses dans d'autres études

En comparant, premièrement, la bithérapie d'IECA avec ARA à différentes études, malgré les études prometteuses initiales, des inquiétudes se sont déjà présentées avant l'étude CHARM-Added sur cette inhibition potentiellement excessive d'Ang II. Effectivement, dans un sous-groupe de patients d'une grande étude sur le valsartan, l'ajout de cet ARA chez des patients traités avec un IECA et β -bloqueur était associé à des mauvaises issues cliniques.⁴¹ Une étude publiée dans la même année que CHARM-Added avait aussi trouvé que la combinaison de valsartan avec le captopril (IECA) n'améliorait pas la survie mais augmentait les risques d'effets indésirables.¹⁶ Depuis lors, plus de recherches étaient effectuées, incluant des études de registres⁴² et des revues systématiques et méta-analyses,⁴³ qui ont aussi observé que l'ensemble de ces deux molécules n'apportait pas de bénéfices sur la mortalité et morbidité, et augmentait le risque d'effets indésirables d'hyperkaliémie, hypotension, et dysfonction rénale.⁴²⁻⁴⁴

Pour la trithérapie d'IECA, ARA, et ARM, les sous analyses de CHARM-Added n'ont pas trouvé d'interaction entre la prise de spironolactone au début de l'étude, avec ou sans β -bloqueur, et l'effet du candésartan sur la réduction du critère combiné de mortalité CV ou

hospitalisation pour l'IC, ou les critères séparés de mortalité CV, hospitalisation pour l'IC, et mortalité de toute cause.⁴⁰

Avec plus de connaissances cumulées à partir des nombreuses recherches dans les dernières décennies, le futur s'aligne vers d'autres combinaisons. De manière importante, comme nouveauté, la trithérapie d'ARNI avec β -bloqueur et ARM est très avantageuse pour la réduction de mortalité.⁴⁵ Par ce fait, c'est cette combinaison qui est la plus envisageable pour le futur du traitement de l'IC. Aussi, en revenant sur les modulateurs classiques et plus anciens du SRAA, une récente revue systématique et méta-analyse a identifié que les combinaisons pharmacologiques qui réduisent le plus la mortalité consistent de la trithérapie actuelle d'IECA, β -bloqueur, et ARM.⁴⁵ Ainsi, malgré le fait que les combinaisons étudiées dans notre sous-étude de CANDIID-II soulèvent des questions scientifiques intéressantes, elles sont moins pertinentes aux pratiques cliniques courantes.

5.3 Effet sur la glycémie

Les résultats sur le glucose, l'insuline, et l'HOMA-IR indiquent que la spironolactone ne module pas les effets du candésartan sur la glycémie. Ainsi, nos données confirment les observations précédentes sur l'effet de cette trithérapie au niveau de l'efficacité et de l'innocuité, mais n'ajoute pas de souci additionnel avec un autre effet défavorable potentiel. Les résultats de ces analyses concordent avec ceux de notre étude précédente (étude de cohorte). En faisant quelques interprétations additionnelles, il est à noter que dans la sous-étude de CHARM évaluant l'effet du candésartan sur le risque de diabète, l'effet était minimal et non significatif chez les patients de CHARM-Added, traités aussi avec un IECA.¹² Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'effet du candésartan sur la glycémie n'était pas clairement détecté car les IECA, médicaments concomitants dans l'étude, sont aussi associés à des effets favorables sur l'homéostasie du glucose.⁴⁶ Le candésartan n'ajouterait donc pas d'avantage significativement plus important. Or, cette hypothèse peut être contestable, car les études CANDIID-I et CANDIID-II avaient détecté une réduction significative des marqueurs de glucose avec le candésartan, même si les patients étaient aussi traités avec un IECA. Il faut aussi se rappeler que les études précédentes ayant détecté un effet indésirable de la spironolactone sur la glycémie, ainsi que notre méta-analyse (Chapitre 2),⁴⁷ ont trouvé que

l'effet glycémique de la spironolactone était modéré et de courte durée. Dans cette sous-étude de CANDIID-II, il serait possible que la spironolactone, avec un effet glycémique potentiellement négatif mais modéré, ne pourrait pas opposer considérablement l'effet de deux médicaments avec des propriétés positives sur le contrôle du glucose.⁴⁶

Pour expliquer sommairement l'effet bénéfique des IECA et ARA sur le glucose, la surstimulation pathologique du SRAA semble être impliqué dans la résistance à l'insuline et la réduction en sécrétion d'insuline, via l'Ang II et l'aldostérone.⁴⁶ Par exemple, l'Ang II semble perturber l'homéostasie du glucose en exerçant des effets sur la signalisation de l'insuline, le stress oxydatif, la perfusion tissulaire, le système sympathique, et l'adipogénèse.⁶ L'inhibition de ces mécanismes par les IECA et ARA peut ainsi améliorer le contrôle du glucose.⁴⁶

5.4 Comparaison aux lignes directrices courantes

Les problèmes soulevés par rapport à la combinaison IECA avec ARA dans la recherche^{16,41} étaient ensuite mentionnés dans les anciennes lignes directrices de traitement.⁴⁸ Les lignes directrices ACCF/AHA courantes recommandent d'administrer un ARA, titré de 4-8 mg à 32 mg pour le candésartan, chez les patients ICFEr avec des symptômes actuels ou passés qui sont intolérants aux IECA. Les ARA peuvent aussi être donnés en première ligne de traitement au lieu d'un IECA si le patient prend déjà un ARA pour d'autres indications.²⁴ Pour la bithérapie d'ARA avec IECA, dans le passé, l'ARA pouvait être considéré comme un ajout à la thérapie d'IECA et β -bloqueur, dans le cas où le patient ICFEr restait toujours symptomatique et pour qui un ARM était contre-indiqué ou il était intolérant.²⁴ Cependant, ceci n'est plus pertinent avec l'utilisation des ARNI. Puis, la combinaison d'un IECA, ARA, et ARM est considérée comme potentiellement néfaste chez les patients avec ICFEr.²⁴ Les lignes directrices stipulent qu'étant donné que les principaux effets indésirables des ARA sont reliés à la suppression d'Ang II et incluent l'hypotension, l'hyperkaliémie, et la dysfonction rénale, alors la combinaison à un autre inhibiteur de cet axe (IECA ou ARM) augmente ces risques.²⁴ Les résultats de notre étude concordent avec ces recommandations. Les bénéfices sur les peptides natriurétiques sont incertains avec l'ajout de la spironolactone aux IECA et ARA, et la combinaison est associée à un mauvais profil d'innocuité.

5.5 Limites

Notre étude avait évidemment plusieurs limites. Parlant du volet cardiaque, nous avons seulement mesuré les marqueurs de substitution de l'état de l'IC, et nous n'avons pas évalué les effets sur les issues cliniques. Les critères d'évaluation étaient aussi insatisfaisants par rapport à l'homéostasie du glucose, car nous n'avons pas accès à des marqueurs plus fiables, notamment, l'HbA_{1c}. Puisque le glucose et l'insuline passent par des variations journalières et ne présentent pas le contrôle du glucose à plus long terme, les résultats sur la glycémie sont non concluants. Ensuite, le fait que cette étude fait partie d'analyses post-hoc restreint les conclusions que nous pouvons en tirer. Même avec les ajustements statistiques, il reste toujours des éléments non contrôlés. Finalement, les groupes n'étaient pas bien équilibrés, puisque les patients traités avec la spironolactone étaient plus malades. Cette limite est similaire à celle que nous avons eu dans notre étude de cohorte. Ceci indique la problématique se présentant lors d'analyses d'ARM avant la publication d'EMPHASIS en 2011, car ces médicaments étaient utilisés seulement pour l'IC sévère. Il est donc d'une certaine façon difficile à extrapoler ces données, peu importe le type d'étude, à la thérapie contemporaine, où les ARM sont donnés aussi pour l'IC modérée.

5.6 Signification de la sous-étude à l'égard de cette thèse et perspectives futures

Nous devons conclure que l'ajout de la spironolactone au traitement avec le candésartan et un IECA ne module pas l'effet sur les marqueurs d'activation neurohormonale ou le contrôle du glucose. Par contre, la spironolactone a un effet significatif sur l'augmentation des niveaux de potassium, la détérioration de la fonction rénale, et la dose maximale tolérée de candésartan.

Pour le sujet de cette thèse, malgré le fait que l'étude était intéressante pour évaluer l'effet de la spironolactone en polythérapie, son devis d'étude, avec des analyses post-hoc, ne permettait pas d'avoir des conditions idéales pour évaluer l'effet des ARM sur la glycémie. Ceci dit, elle indique que la spironolactone n'a pas d'effet néfaste sur la modulation du contrôle du glucose.

À l'égard des autres projets de mon doctorat, cette sous-étude de CANDIID-II partage certaines limitations avec l'étude précédente pharmacoépidémiologique. De façon similaire à

l'étude de cohorte, les patients traités ici avec la spironolactone étaient plus malades. Encore une fois, ceci reflète des anciennes pratiques cliniques de prescription d'ARM pour des patients avec une IC avancée. Or, l'étude de cohorte avait l'avantage d'avoir accès à une grande base de données générant une grande taille d'échantillon, et apportait de l'information additionnelle peu évaluée dans d'autres études : l'effet clinique à long terme sur le développement du diabète. À l'opposé, la sous-étude de CANDIID-II évaluait un effet à plus court terme et utilisait des marqueurs de contrôle de glucose qui sont considérés moins fiables et plus variables que l'HbA_{1c} ou le développement de diabète. Aussi, l'étude est moins adaptée aux temps modernes car elle évalue une combinaison médicamenteuse identifiée comme potentiellement nuisible dans les lignes directrices de traitement de l'IC.

Il est évident que tous les projets mentionnés jusqu'à maintenant dans ma thèse, incluant celui-ci, font appel à une étude prospective, randomisée, contrôlée, afin de répondre au besoin médical non comblé à ce sujet. Une étude doit être construite avec des conditions contrôlées pour identifier clairement, en tant que critère de jugement primaire, l'effet glycémique de la spironolactone. Pour ancrer le projet dans la thérapie contemporaine, la population et les médicaments concomitants doivent correspondre à ceux recommandés dans les lignes directrices courantes, et la comparaison doit être faite non pas à un placebo, mais à la deuxième molécule disponible dans cette classe : l'éplérénone. Cette recherche a été faite dans mon quatrième projet de doctorat, qui sera décrit dans le prochain chapitre.

6 Références

1. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2261-2266.
2. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821-826.
3. Barzilay JI, Gao P, Ryden L, Schumacher H, Probstfield J, Commerford P, et al. Effects of telmisartan on glucose levels in people at high risk for cardiovascular

- disease but free from diabetes: the TRANSCEND study. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1902-1907.
4. Grimm C, Koberlein J, Wiosna W, Kresimon J, Kiencke P, Rychlik R. New-onset diabetes and antihypertensive treatment. *GMS Health Technol Assess*. 2010;6:Doc03.
 5. Grodzinsky A, Arnold SV, Jacob D, Draznin B, Kosiborod M. The Impact of Cardiovascular Drugs on Diabetes: A Review. *Endocr Pract*. 2017;23(3):363-371.
 6. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2004;22(12):2253-2261.
 7. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-766.
 8. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776.
 9. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-771.
 10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781.
 11. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009;32(5):915-920.
 12. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation*. 2005;112(1):48-53.

13. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(5):539-545.
14. McMurray JJ. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(9):929-936.
15. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(5):529-535.
16. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-1906.
17. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation.* 1999;99(20):2658-2664.
18. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100(10):1056-1064.
19. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni AP, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1727-1734.
20. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation.* 1999;99(8):990-992.

21. Blanchet M, Sheppard R, Racine N, Ducharme A, Curnier D, Tardif JC, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus irbesartan on maximal and submaximal exercise capacity and neurohumoral activation in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005;149(5):938 e931-937.
22. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002;106(19):2454-2458.
23. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(7):937-945.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
25. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-1355.
26. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
27. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
28. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-1302.
29. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-1658.

30. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104(24):2996-3007.
31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
32. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618-2626.
33. White M, Lepage S, Lavoie J, De Denus S, Leblanc MH, Gossard D, et al. Effects of combined candesartan and ACE inhibitors on BNP, markers of inflammation and oxidative stress, and glucose regulation in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(2):86-94.
34. de Denus S, Zakrzewski-Jakubiak M, Dube MP, Belanger F, Lepage S, Leblanc MH, et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):925-932.
35. de Denus S, Dube MP, Fouodjio R, Huynh T, LeBlanc MH, Lepage S, et al. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure. *Pharmacogenomics*. 2018;19(7):599-612.

36. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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):709-717.
38. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1228-1233.
39. Berry C, Murphy NF, De Vito G, Galloway S, Seed A, Fisher C, et al. Effects of aldosterone receptor blockade in patients with mild-moderate heart failure taking a beta-blocker. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(4):429-434.
40. Weir RA, McMurray JJ, Puu M, Solomon SD, Olofsson B, Granger CB, et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):157-163.
41. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-1675.
42. Savarese G, Edner M, Dahlstrom U, Perrone-Filardi P, Hage C, Cosentino F, et al. Comparative associations between angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and their combination, and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2015;199:415-423.
43. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. *PLoS One.* 2010;5(4):e9946.

44. Mallat SG. Dual renin-angiotensin system inhibition for prevention of renal and cardiovascular events: do the latest trials challenge existing evidence? *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:108.
45. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10(1).
46. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(12):734-739.
47. Korol S, Mottet F, Perreault S, Baker WL, White M, de Denuis S. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8719.
48. Hunt SA, American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):e1-82.

Chapitre 5 : Évaluation prospective comparant la spironolactone et l'éplérénone sur l'homéostasie du glucose chez les patients insuffisants cardiaques avec diabète ou intolérance au glucose – Étude prospective, randomisée, contrôlée

1 Introduction

Les résultats des trois projets semblent uniformes au niveau de l'effet glycémique de la spironolactone. Cependant, un certain nombre de biais caractéristiques aux études rétrospectives empêche de générer des résultats concluants. Ainsi, le besoin le plus critique qui se présente après ces résultats est d'effectuer une étude prospective interventionnelle. Avec des conditions préétablies avant le début de l'étude, cette technique pourrait éliminer plus efficacement les variables confondantes. Le standard ultime pour comprendre si l'effet est réellement dû au médicament serait une étude prospective, randomisée, contrôlée.

Un autre manque évident dans les deux derniers projets est l'absence de l'éplérénone. Comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre 3, l'éplérénone était approuvée au Canada seulement en 2009 et n'était pas toujours couverte par l'assurance santé. C'est pour cette raison qu'il y a moins de données sur cette molécule. Or, de nos jours, en évaluant les effets de la spironolactone chez les patients admissibles au traitement avec les ARM selon les lignes directrices de l'ACCF/AHA,²² la question n'est pas de comparer les divers effets de la spironolactone à un placebo, mais à ceux de l'éplérénone. En fait, il ne serait pas éthique de randomiser un patient, nécessitant un traitement avec un ARM, à un placebo. Chez ces patients, les bénéfices des ARM sur la réduction de la morbidité et mortalité sont trop importants, et le risque de décompensation de l'IC est trop élevé lors de la prise d'un placebo. Cliniquement, la question plus pertinente serait d'analyser quel serait le meilleur choix d'ARM (spironolactone ou éplérénone) pour un patient IC pouvant bénéficier de cette classe médicamenteuse. Le but serait toujours de maximiser les bénéfices et minimiser les risques. Si la spironolactone exerce un effet indésirable sur l'homéostasie du glucose, est-ce que l'éplérénone devrait devenir l'ARM de premier choix chez les patients particulièrement

fragiles à cet effet ? Nous nous référons ici, évidemment, aux patients avec diabète ou intolérance au glucose.

Enfin, non seulement il était préférable de faire des études avec la présence contemporaine de l'éplérénone, mais aussi d'avoir une utilisation plus contemporaine générale des médicaments en IC, respectant les lignes directrices de l'ACCF/AHA de 2013 et 2016.^{22, 105} Par exemple, nous avons déjà mentionné plusieurs fois que dans les analyses avant la publication de 2011 de l'étude EMPHASIS¹⁶⁶, les patients traités avec les ARM avaient une IC sévère, alors que, de nos jours, cette classe médicamenteuse est indiquée pour la plupart des patients IC. Ceci affecte nos deux études rétrospectives, où les données datent d'avant cette nouvelle époque d'ARM. De plus, l'utilisation de β -bloqueurs aurait pu être différente dans l'étude de cohorte, puisqu'elle incluait des données commençant à partir de l'année 1995, alors que l'utilisation de β -bloqueurs chez tous les patients ICFeR date plutôt des années 2000.^{148-150, 333} Bref, des données plus récentes étaient nécessaires, sur une population plus représentative de patients IC actuels.

C'est ainsi que l'étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, à double-insu SNOW (*A comparison of the effects of selective and non selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis and lipid profile of heart failure patients with glucose intolerance or type 2 diabetes*) a été conçue. Elle comparait directement la spironolactone à l'éplérénone chez des patients IC, divisés en deux groupes de traitement parallèles, sur une durée de plusieurs mois. Les études en diabète étaient prises en compte lors de son élaboration. Par contre, la conception était surtout basée sur l'étude de Yamaji et al.,¹⁹¹ car c'est la seule étude en IC qui comparait directement les deux médicaments tête-à-tête. Ainsi, les éléments tels que les doses choisies et la durée de traitement étaient similaires à cette étude. Ceci dit, notre population était plus restreinte que celle de leur étude, car nous avons inclus seulement les patients IC qui avaient aussi un diagnostic de diabète ou intolérance au glucose. Nous avons aussi mis des restrictions au niveau de la FEVG, contrairement à l'étude de Yamaji et al.

Étant donné que l'étude était prospective, nous pouvions choisir les biomarqueurs les plus pertinents à notre question de recherche. En plus de l'HbA_{1c}, le glucose, et l'insuline, nous avons aussi inclus l'HOMA-IR. Nous espérons de finalement avoir une réponse plus claire à notre question de recherche.

2 Manuscrit n° 3 (Publié dans *Am Heart J.* 2018;204:190-195)

A comparison of the effects of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with glucose intolerance or type II diabetes: A randomized controlled double-blind trial

Short title: MR antagonism and glucose homeostasis

Sandra Korol, BSc,^{a,b} Michel White, MD,^{a,c} Eileen O'Meara, MD,^{a,c} François Tournoux, MD, PhD,^d Normand Racine, MD,^{a,c} Anique Ducharme, MD, MSc,^{a,c} Jean-Lucien Rouleau, MD,^{a,c} Mark Liszkowski, MD,^{a,c} Asmaa Mansour, MSc,^e Martin Jutras, BSc,^b Marie-Claude Guertin, PhD,^e Mathieu Bernier, MD,^f Joël Lavoie, PhD,^a Grégoire Leclair, BPharm, PhD,^b Paul-Eduard Neagoe, PhD,^a Diana Chaar, MSc,^{a,c} Martin G. Sirois, PhD,^{a,c} and Simon de Denus, BPharm, MSc, PhD^{a,b}

^aMontreal Heart Institute, Montreal, QC, Canada

^bFaculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

^cFaculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

^dCentre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

^eMontreal Health Innovations Coordinating Center, Montreal, QC, Canada

^fQuebec Heart and Lung Institute, Quebec, QC, Canada.

RCT# NCT01586442.

Abstract

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) decrease morbidity and mortality in patients with heart failure (HF). However, spironolactone, a non-selective MRA, has been shown to exert a harmful effect on glucose homeostasis. The objective of this multicenter, randomized, controlled, double-blind trial was to compare the effects of spironolactone to those of the selective MRA eplerenone on glucose homeostasis among 62 HF patients with glucose intolerance or type II diabetes.

Trial registration number: NCT01586442.

Key words

Heart failure; diabetes; glycated hemoglobin; mineralocorticoid receptor antagonist

Introduction

Large randomized controlled trials have shown that mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), spironolactone and eplerenone, significantly decrease morbidity and mortality in HF with reduced left ventricular ejection fraction LVEF (HF-rEF).^{1,2}

Spironolactone is a non-selective MRA that also exerts off-target effects on the androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors, as well as their related pathways.^{3,4} These mechanisms can most commonly lead to gynecomastia and breast tenderness.⁴ Spironolactone may also have a potentially harmful effect on glucose homeostasis.³ Cortisol, a hormone known to be involved in glucose output,³ increases with the use of spironolactone,^{3,5} potentially due to the blockade of the glucocorticoid receptor.³ Eplerenone, a selective antagonist, does not exert off-target effects on the other steroid receptors.^{3,4}

The objective of this study was to evaluate whether selective MR antagonism with eplerenone would have a beneficial impact on glucose homeostasis in comparison to non-selective antagonism with spironolactone, in patients with HF and glucose intolerance or type II diabetes.

Methods

Study design

We performed a prospective, multicenter, randomized, controlled, double-blind, parallel-group trial (ClinicalTrials.gov: NCT01586442). Patients were randomized in a 1:1 allocation ratio to receive spironolactone (25 mg/day) or eplerenone (50 mg/day) for 16 weeks (see Supplemental material for details). Five visits were planned. The first visit (week 0) consisted of patient randomization to one of the study drugs, as well as collection of baseline biomarkers, blood samples, and urine. The following week (week 1), a safety visit was performed. At the third visit (week 2), the study drug was uptitrated if it was well tolerated, and another safety visit followed a week later (week 3). During the last visit (week 16), blood biomarkers and urine were collected. Eplerenone was started at a dose of 25 mg once daily,

and was uptitrated to a dose of 50 mg once daily, if tolerated. Spironolactone was initiated at a dose of 12.5mg once daily, and was increased to 25 mg once daily, if tolerated.

The study was conducted in three centers in Quebec, Canada. It was approved by all local ethics committees and was conducted according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. All participants provided informed consent.

Study population

Eligibility criteria for the study population included: male or female aged ≥ 18 years, a diagnosis of HF, LVEF $\leq 40\%$ within the previous 12 months, New York Heart Association (NYHA) functional class II-IV symptoms for at least four weeks, a diagnosis of type II diabetes (fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L on two occasions) or glucose intolerance (fasting glucose 5.6–6.9 mmol/L on two occasions), and an optimal and stable dose of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin receptor blocker (ARB) and a beta-blocker, unless not tolerated, for at least four weeks. Exclusion criteria are available in the supplemental data.

Study endpoints

The primary endpoint was the change from baseline to 16 weeks in glycated hemoglobin (HbA1c). Secondary endpoints were changes in other markers of glucose control, including plasma glucose, insulin, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Changes in other biomarkers were also evaluated: urinary and plasma cortisol, adiponectin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) and procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP). Safety parameters included arterial blood pressure, renal function (estimated glomerular filtration rate eGFR), and serum potassium. Methods for biomarker measurements and statistical analyses are presented in the Supplemental material.

Results

Flow of participants

Sixty-two patients were recruited for the study (Figure 1). Thirty-two patients were randomized to the spironolactone group, while 30 patients were allocated to receive eplerenone. Five patients did not complete the study (two patients in the spironolactone group and three patients in the eplerenone group). There was one case of noncompliance and one loss to follow-up in the spironolactone treated group. Among the three patients in the eplerenone treated group, one patient presented some significant worsening in renal function and another patient experienced gastric intolerance. Both patients stopped study treatment prematurely. There was also one case of death in the eplerenone group before the patient's fifth visit.

Our analyses of biomarkers were performed per protocol (on the patients who completed the study). Two additional patients in the spironolactone treated group were excluded from the statistical analyses of the primary endpoint due to insufficient blood sample volume to measure HbA_{1c}.

Baseline demographic and clinical characteristics

Baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table I. Most patients were already treated with an MRA before entering the study (62.5% in the spironolactone group versus 76.7% in the eplerenone group).

Primary endpoint

There was no statistically significant difference in the changes in HbA_{1c} between the two groups ($-0.20 \pm 0.83\%$ spironolactone group; $0.10 \pm 0.38\%$ eplerenone group; $P = .2152$ [Table II]).

Secondary endpoints

There was no statistically significant difference between groups in the changes in any of the secondary biomarkers, except for serum potassium (Table II and Supplemental material). The difference in serum potassium changes was statistically but not clinically significant

(spironolactone: -0.07 ± 0.47 mmol/L versus eplerenone: 0.18 ± 0.44 mmol/L; $P = .0034$; see Supplemental material).

Changes in concomitant medication

During the trial, a similar number of patients started a hypoglycemic agent (12.5% spironolactone; 6.7% eplerenone) or had an increase in the dose of an anti-diabetic medication (12.5% spironolactone; 13.3% eplerenone).

Some patients had a dose reduction in their hypoglycemic agents (6.3% spironolactone; 6.7% eplerenone) or stopped an anti-diabetic medication (3.1% spironolactone; 6.7% eplerenone).

Adverse events

The most common adverse events were hyperkalemia (one in the spironolactone group; 5 in the eplerenone group; see Supplemental material) and acute renal failure (8 in the spironolactone group; 7 in the eplerenone group).

Discussion

Our study is one of the few randomized controlled double-blind trials that performed a head-to-head comparison of spironolactone versus eplerenone in HF patients. Although we did not find selective mineralocorticoid receptor blockade beneficial in relation to glucose homeostasis, our study suggests that both selective and non-selective antagonism have a comparable impact on HF biomarkers and overall safety in HF patients with glucose intolerance or type II diabetes.

Previous studies evaluating MRAs' effects on glycemia were reported in HF patients^{3,6-9} and produced conflicting results in regards to spironolactone.^{3,6,7} In the case of eplerenone, two substudies of large placebo-controlled clinical trials showed a neutral effect on blood glucose or new-onset diabetes.^{8,9} Only one trial directly compared spironolactone (25 mg/day) to eplerenone (50 mg/day).³ This study was a randomized, controlled, open-label trial that included 107 patients, who were followed-up for 4 months. The authors reported a statistically

significant difference between groups. HbA_{1c} was significantly increased in the spironolactone treated group, and the increase in this glycemic marker correlated with an increase in cortisol. In contrast to the present study, the researchers used a larger sample size, with a 1:2 randomization ratio (spironolactone/eplerenone). Importantly, the investigators included both patients with HF-rEF and HF with preserved LVEF, as well as both diabetic and non-diabetic patients. Additionally, these patients presented NYHA class I-II symptoms, a lower prevalence of ischemic heart disease, and a lower body mass index (BMI: 23.6 kg/m²). Moreover, patients already treated with an MRA, or patients who had stopped their MRA treatment 2 months or less before screening, were excluded from the study. Consistent with our current study, a recent systematic review by our group suggested that spironolactone does not have a significant long-term negative impact on glucose homeostasis.¹⁰ Nevertheless, further comparative studies between these MRAs appear to be necessary, as mechanistic studies have shown potential differences in some ancillary effects, such as improvement in endothelial function.^{5,11}

Our study has a number of limitations. Firstly, our sample size was small. Secondly, our patient population may have been too sick to detect a significant difference between groups. Indeed, it has been previously observed that the severity of HF is associated with an increased risk of diabetes.¹² Thus, variations in HbA_{1c} may have been influenced by changes in disease stability, severity and concomitant medication. Also, the lack of a washout period in patients already treated with an MRA at baseline may have had a carryover effect. Nevertheless, this design was necessary in order to minimize the risk of worsening HF and hypokalemia. As some studies reported a significant effect with spironolactone on HbA_{1c} after only 1 month, we hypothesized that a possible carryover effect would not play a significant role in a 16-week study. Finally, measuring serum potassium in local laboratories may have increased the variance in this parameter. This fact limits the scope of the observation that we made regarding changes in this marker. Other research groups found no difference in the impact of the two agents on serum potassium, at these doses, in patients with HF.³

Conclusion

This study does not support the hypothesis that eplerenone has a significantly beneficial effect on glucose homeostasis compared to spironolactone in patients with HF-rEF and either glucose intolerance or diabetes. Additional comparative studies are required to comprehensively characterize the clinical relevance of the pharmacological differences between MRAs.

Acknowledgements

This trial was sponsored by an investigator-initiated grant from Pfizer, who did not have access to the study data and did not participate in the drafting of the manuscript.

Conflicts of interest

Sandra Korol received funding from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

Dr. Michel White has received research grants from Bayer, Jenssen, Novartis, and Pfizer, was a consultant for Jenssen USA and Arca BiopharmaUSA, and is on the speaker's bureau for Bayer, Novartis, Pfizer, BMS, Servier, and BI.

Dr. Eileen O'Meara participated in RCTs addressing the role of MRAs in HF and recently participated in studies on cardiac biomarkers for Novartis.

Dr. Anique Ducharme has received research grants from Abbott, Novartis and Pfizer, was a consultant for Caisson, and is on the speaker's bureau for Novartis, Pfizer, and Servier.

Dr. Jean-Lucien Rouleau was a consultant for Novartis, Bayer, and AstraZeneca.

Simon de Denus has received compensation from Pfizer for service as a consultant, was supported through grants from Pfizer, AstraZeneca, Roche Molecular Science, DalCor and Novartis. For the remaining authors, no conflicts of interest were declared.

Contributions

Sandra Korol participated in patient screening and recruitment, database creation and maintenance, quality assurance of medical and regulatory documents, statistical analysis, and drafting and revision of the manuscript.

Michel White was involved in the drafting of the research protocol, patient recruitment and visits, supervision of the project, communication with the other participating centers, and revision of the manuscript.

Eileen O'Meara participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

François Tournoux participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

Normand Racine participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

Anique Ducharme participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

Jean-Lucien Rouleau participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

Mark Liszkowski participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

Asmaa Mansour performed the statistical analyses and participated in the revision of the manuscript.

Martin Jutras participated in the measurements of biomarkers and revision of the manuscript.

Marie-Claude Guertin was involved in the statistical analysis and revision of the manuscript.

Mathieu Bernier participated in patient recruitment and visits, as well as the revision of the manuscript.

Joël Lavoie was responsible for measurements of biomarkers, and was involved in the revision of the manuscript.

Grégoire Leclair was responsible for measurements of biomarkers, and was involved in the revision of the manuscript.

Paul-Eduard Neagoe participated in the measurements of biomarkers and revision of the manuscript.

Diana Char participated in the measurements of biomarkers and revision of the manuscript.

Martin G. Sirois was responsible for measurements of biomarkers, and was involved in the revision of the manuscript.

Simon de Denus was involved in drafting of the research protocol, supervision of the project and the analyses, communication with the other participating centers, and revision of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.07.002>.

References

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. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364: 11-21.

3. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin a(1)(c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2010;160:915-21.
4. Mosenkis A, Townsend RR. Gynecomastia and antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens* 2004;6:469-70.
5. Swaminathan K, Davies J, George J, et al. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: Conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia* 2008;51:762-8.
6. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care* 2009;32:915-20.
7. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:398-403.
8. Ukena C, Dobre D, Mahfoud F, et al. Hypo- and hyperglycemia predict outcome in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Data from EPHEsus. *J Card Fail* 2012;18:439-45.
9. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, et al. Eplerenone and newonset diabetes in patients with mild heart failure: Results from the eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2012;14:909-15.
10. Korol S, Mottet F, Perreault S, et al. A systematic review and metaanalysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine* 2017;96, e8719.
11. Fujimura N, Noma K, Hata T, et al. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits rho-associated kinase activity in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:289-97.
12. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003;114:271-5.

Tables

Table I. Baseline demographic and clinical characteristics in the overall population

Variables	Spironolactone (n=32) *Mean ± SD or Median (q1; q3)	Eplerenone (n=30) *Mean ± SD or Median (q1; q3)
Demographic characteristics		
Age (years)	64.0±8.2	67.4±11.3
Gender (males n (%))	30 (93.8)	27 (90.0)
Ethnicity, n (%)		
Caucasian	32 (100.0)	29 (96.7)
Asian	0 (0)	1 (3.3)
Clinical characteristics		
HF etiology, n (%)		
Ischemic heart disease	23 (71.9)	22 (73.3)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	6 (18.8)	4 (13.3)
Other cause	3 (9.4)	4 (13.3)
LVEF (%)	32.00 (25.00; 35.00)	31.50 (25.00; 40.00)
NYHA class, n (%)		
II	30 (93.8)	25 (83.3)
III	2 (6.3)	5 (16.7)
Systolic blood pressure (mmHg)	112.1±12.4	114.3±15.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.1±9.5	64.9±9.1
Heart rate (bpm)	65.0±8.6	65.5±10.0
Body mass index	30.6±4.3	30.2±5.3
Potassium (mmol/L)	4.3±0.3	4.5±0.3
eGFR (mL/min/1.73m ²)	74.4 (52.6; 91.1)	65.9 (53.1; 90.0)
Comorbidities and surgical procedures		
Myocardial infarction, n (%)	23 (71.9)	16 (53.3)
Stroke, n (%)	9 (28.1)	2 (6.7)
Hypertension, n (%)	27 (84.4)	23 (76.7)
Diabetes, n (%)	22 (68.8)	21 (70.0)
Diabetes therapy, n (%)		
Oral therapy	20 (62.5)	20 (66.7)
Diet alone	2 (6.3)	1 (3.3)
None	10 (31.3)	9 (30.0)
CABG, n (%)	11 (34.4)	12 (40.0)
PCI, n (%)	15 (46.9)	14 (46.7)
ICD, n (%)	16 (50.0)	13 (43.3)
Pacemaker, n (%)	7 (21.9)	2 (6.7)
Atrial fibrillation, n (%)	15 (46.9)	15 (50.0)
Cancer, n (%)	7 (21.9)	5 (16.7)
Concomitant drugs		
ACE inhibitors, n (%)	24 (75.0)	17 (56.7)
ARBs, n (%)	8 (25.0)	12 (40.0)
Loop diuretics, n (%)	26 (81.3)	25 (83.3)
Thiazide diuretics, n (%)	3 (9.4)	1 (3.3)
MRAs, n (%)	20 (62.5)	23 (76.7)
Beta-blockers, n (%)	31 (96.9)	29 (96.7)
Digoxin, n (%)	15 (46.9)	6 (20.0)
Calcium channel blockers, n (%)	0 (0.0)	3 (10.0)
Other vasodilators, n (%)	6 (18.8)	7 (23.3)

Antiarrhythmic agents, n (%)	5 (15.6)	1 (3.3)
Lipid lowering drugs, n (%)	30 (93.8)	25 (83.3)
Oral anticoagulants, n (%)	17 (53.1)	15 (50.0)
Acetylsalicylic acid, n (%)	28 (87.5)	25 (83.3)
Clopidogrel, n (%)	3 (9.4)	2 (6.7)
Other antiplatelet drugs, n (%)	2 (6.3)	1 (3.3)
Oral potassium supplement, n (%)	6 (18.8)	3 (10.0)
Oral hypoglycemic agents, n (%)	20 (62.5)	20 (66.7)
Sulfonylureas	9 (28.1)	10 (33.3)
Biguanides	18 (56.3)	16 (53.3)
DPP4 inhibitors	3 (9.4)	6 (20.0)

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CABG, coronary artery bypass graft; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention; SD, standard deviation.

*When normality assumption was not respected, descriptive statistics are presented as median (lower quartile; upper quartile).

Table II. Changes in glycemic and cardiac biomarkers in the *per protocol* population

Variables		Spironolactone [†] Mean ± Std or Median (q1; q3)	Eplerenone [†] Mean ± Std or Median (q1; q3)	*P-value
Primary endpoint				
HbA _{1c} (%)	Baseline	7.06±1.58	6.63±0.95	
	Week 16	6.85±1.40	6.73±0.85	
	Change	-0.20±0.83	0.10±0.38	0.2152
Secondary endpoints				
Glycemic biomarkers				
Glucose (mmol/L)	Baseline	7.97±2.40	7.88±2.38	
	Week 16	7.50±2.23	8.04±2.57	
	Change	-0.47±1.46	0.16±1.71	0.1321
‡Insulin (pmol/L)	Baseline	122.50 (69.00; 201.00)	85.00 (66.00; 112.00)	
	Week 16	123.50 (89.00; 202.00)	115.00 (68.00; 150.00)	
	Change	7.00 (-49.00; 46.00)	18.00 (-7.00; 38.00)	0.8174
‡HOMA-IR	Baseline	6.11 (2.69; 10.24)	4.14 (3.38; 6.01)	
	Week 16	5.41 (3.65; 8.00)	5.83 (2.54; 8.75)	
	Change	0.08 (-2.57; 1.47)	1.13 (0.00; 2.43)	0.4914
Cardiac biomarkers				
‡NTproBNP (ng/L)	Baseline	999.00 (482.00; 1816.00)	836.00 (431.00; 2081.00)	
	Week 16	701.50 (393.00; 1556.00)	691.00 (354.00; 1602.00)	
	Change	-243.00 (-439.00; 4.00)	-79.00 (-485.00; 280.00)	0.6758
PIIINP (ng/mL)	Baseline	9.50±6.16	11.08±5.45	
	Week 16	10.56±6.87	12.82±6.56	
	Change	1.06±2.99	1.74±4.01	0.4652

HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NTproBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; PIIINP, procollagen type III Nterminal propeptide; SD, standard deviation.

* P Value coming from analysis of covariance (ANCOVA) performed on the change from baseline to 16 weeks and adjusted for baseline measurement.

† Per protocol analyses performed on all biomarkers: spironolactone (n = 30), eplerenone (n = 27), except for HbA1c, where two patients were excluded due to insufficient quantity of sample in the spironolactone group (n = 28).
‡ Log transformation was required since normality assumption was not respected. Hence, median, lower quartile and upper quartile are presented.

Figures

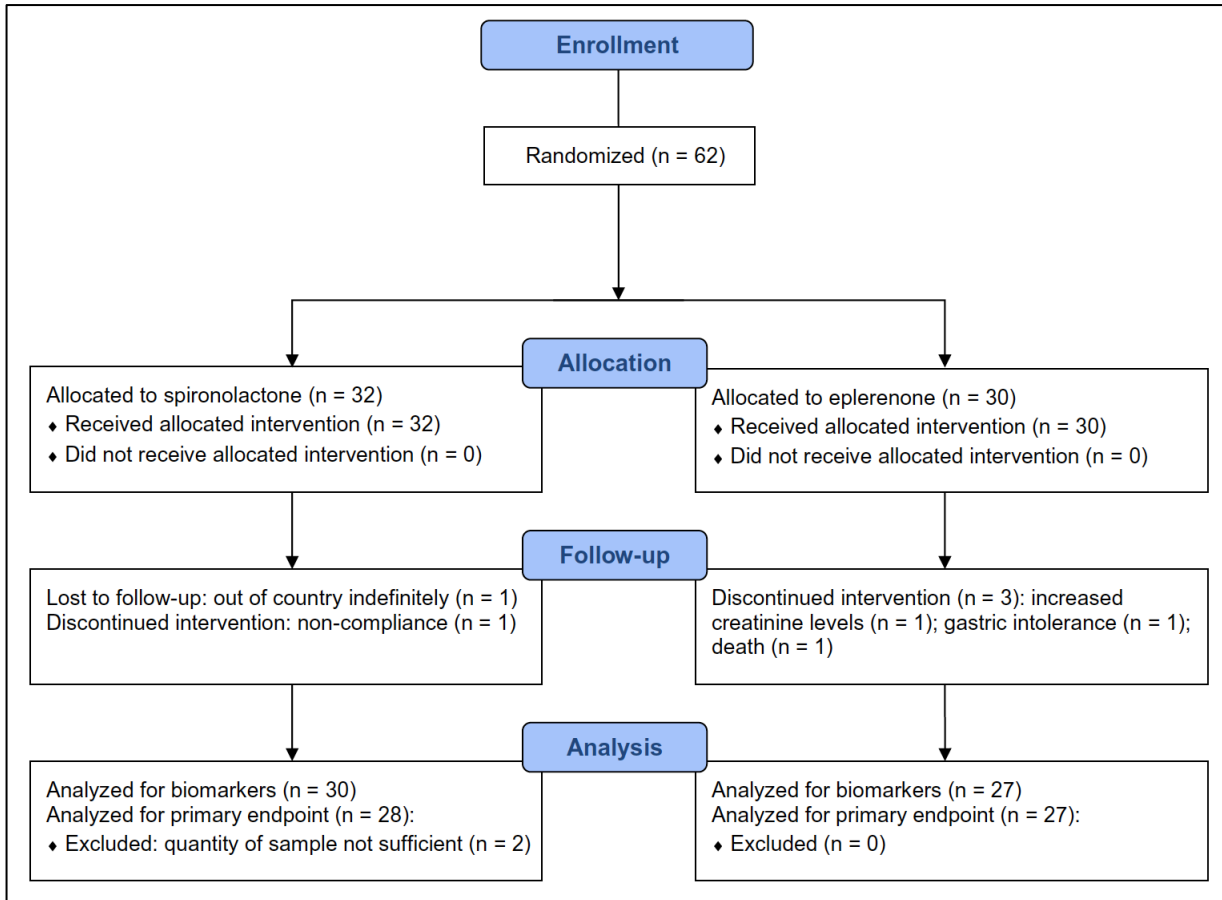


Figure 1. Patient flowchart

3 Discussion

Cette étude prospective, randomisée, contrôlée, à double-insu prend une place centrale dans cette thèse, étant donné son devis d'étude rigoureux, permettant de confirmer les observations des projets précédents. Elle a aussi une valeur considérable dans la littérature scientifique, car, à notre connaissance, elle est seulement la deuxième étude randomisée contrôlée comparant directement la spironolactone à l'éplérénone chez des patients avec IC.

De plus, elle est unique, car elle avait des critères d'inclusion plus restrictifs que l'étude de Yamaji et al. Tel qu'énoncé dans le manuscrit, ce groupe avait inclus des patients avec et sans diagnostic de diabète, ainsi que des patients avec ICFeR et ICFeP.¹⁹¹ Nous avons déjà mentionné auparavant que, selon certains chercheurs, la prévalence et les conséquences cliniques du diabète pourraient être différentes chez les patients avec ICFeR versus les patients avec ICFeP.³²⁸⁻³³⁰ Il faut aussi ajouter que le traitement des deux types d'IC est différent. En particulier, les ARM ont démontré une efficacité significative en ICFeR,^{137, 165, 166} mais non en ICFeP.¹⁸¹ Ainsi, nous pouvons supposer que l'absence d'effet thérapeutique cardiaque en ICFeP pourrait influencer aussi les changements glycémiques. Il est donc préférable d'effectuer des études séparées dans ces deux populations, ou stratifier les analyses par type d'IC.

En ce qui concerne le statut glycémique au début de l'étude, il est évident que, par définition, la présence d'intolérance au glucose ou du diabète influence le contrôle du glucose. Par conséquent, l'inclusion uniquement de patients avec des perturbations dans le métabolisme du glucose a permis d'observer plus clairement si les changements dans les marqueurs de glucose seraient dus au médicament d'étude. Ce critère ne diffère pas seulement de l'étude de Yamaji et al., mais, surtout, de notre étude de cohorte, où ce biais ne pouvait pas être contrôlé étant donné le manque de disponibilité de variables. De plus, cliniquement, il était très pertinent de se concentrer sur les patients IC avec des anomalies de glucose, puisqu'ils ont un pronostic plus défavorable et sont très sensibles au déclin dans le contrôle du glucose.²² Leur comorbidité a un impact délétère sur le risque d'événements CV.²⁸⁷ Par contre, un désavantage se présente dans une population de patients traités avec des médicaments hypoglycémisants. Effectivement, une limite partagée avec celle des études en diabète incluses dans notre méta-

analyse est le fait que, sur une durée plus longue de traitement (quelques mois), il est plus probable d'avoir des ajustements dans les agents antidiabétiques, ce qui pourrait masquer l'effet potentiel de la spironolactone sur la glycémie. Afin d'essayer de contourner ce problème, les investigateurs dans le projet SNOW étaient encouragés de ne pas faire de changements de posologie de ces médicaments, à moins d'observer une détérioration importante dans le contrôle du glucose. Toutefois, il est difficile d'éviter tout changement, car, cliniquement, la glycémie doit généralement être bien contrôlée en tout temps chez les patients avec diabète. Finalement, il faut aussi ajouter que dans une population aussi fragile que celle de notre étude, des ajustement fréquents sont aussi effectués dans les médicaments contre l'IC, surtout, les diurétiques. Or, ces agents peuvent aussi moduler l'homéostasie du glucose,²⁷⁹ et des changements dans leurs posologies pourraient aussi contribuer aux changements de glycémie.

Il est indéniable que l'étude avait plusieurs limites méthodologiques. Ceci dit, nous avons réussi à atteindre notre objectif par rapport à la population à l'étude. Premièrement, les patients étaient représentatifs d'une population de patients IC. Surtout, les deux groupes étaient assez bien équilibrés et, ainsi, comparables, au niveau de la plupart des caractéristiques cliniques et démographiques au début de l'étude. En plus des données brutes, les analyses statistiques ANCOVA ont permis de contrôler encore mieux les différences potentielles de covariables entre les groupes au début de l'étude.

Les résultats de ce quatrième projet indiquent, avec une plus grande certitude, que la spironolactone n'exerce pas d'effet néfaste sur le contrôle du glucose chez les patients avec IC, au moins sur une durée modérée. Ainsi, l'effet de l'éplérénone n'est pas plus bénéfique que celui de la spironolactone sur ce paramètre. Ces mêmes effets de la spironolactone ont été observés dans l'étude de cohorte et la sous-étude de CANDIID-II. En considérant la revue systématique, notre étude randomisée contrôlée SNOW, de 16 semaines, rentre dans la même catégorie que les études randomisées contrôlées à groupes parallèles en diabète, incluses dans notre méta-analyse, qui avaient une durée minimale de traitement de trois mois. Les résultats ici concordent avec ceux de la méta-analyse sur une durée modérée de traitement. En fait, il faut observer que nos trois études en IC génèrent les mêmes résultats à long terme que ceux

des études en diabète. Avec la différence d'effet, observée dans notre revue systématique, en fonction de la maladie, il est intéressant à noter que l'IC et le diabète produisent les mêmes résultats lors de durées similaires de traitement. Ceci confirme la proposition que les effets sont comparables dans les maladies à haut risque d'évènements CV, notamment, le diabète et l'IC, et la relation « bidirectionnelle » entre le diabète et l'IC,²⁷² discutée dans le Chapitre 1.

Malgré l'ensemble de ces données probantes, il serait toujours pertinent de continuer d'effectuer des études comparatives entre la spironolactone et l'éplérénone. Ces deux molécules ont quand même des différences pharmacologiques, notamment, une différence d'effet hormonale.⁵ Les effets sur l'innocuité ne semble pas différer entre les deux médicaments.¹⁹¹ Toutefois, nous avons détecté une certaine différence au niveau de la kaliémie. Nos conditions de laboratoires n'ont pas permis de tirer des conclusions à ce sujet, mais, d'autres études pourraient éclaircir notre compréhension de cet effet. Toute autre différence pharmacologique ou thérapeutique cardiaque^{204, 334} serait aussi utile à évaluer.

En conclusion, les résultats de cette recherche apportent une bonne nouvelle au niveau de la prise en charge du patient IC, car ils confirment que le profil d'innocuité de la spironolactone est tout aussi acceptable que celui de l'éplérénone. Les précautions à prendre lors de son utilisation restent les mêmes : un suivi étroit de la kaliémie et la fonction rénale. Les résultats n'introduisent pas de souci additionnel sur la détérioration du contrôle du glucose et ne requièrent pas de suivi rigoureux de cette variable. Finalement, il n'y a pas de différence significative concernant les effets sur les biomarqueurs cardiaques, bien que la taille de la population à l'étude ne permette pas d'exclure de façon définitive l'absence de différences plus modestes.

Chapitre 6 : Discussion générale

1 Résumé de la visée de cette thèse de doctorat

Pour résumer, les ARM ont démontré des bénéfices importants au niveau de la réduction de la morbidité et mortalité en IC, surtout en ICFer.^{137, 165, 166} Ils sont recommandés dans les lignes directrices de l'ACCF/AHA, avec des précautions particulières par rapport à l'hyperkaliémie et la dysfonction rénale.²² Les lignes directrices canadiennes ont des recommandations similaires.¹⁴¹ En plus de ces effets indésirables, l'antagonisme non sélectif de la spironolactone sur le RM peut induire des perturbations dans les hormones sexuelles, menant, entre autres, à la gynécomastie.^{5, 199, 200} Des données additionnelles suggéraient que cette molécule pourrait aussi avoir un impact néfaste sur l'homéostasie du glucose.^{191, 203, 204} Au contraire, l'éplérénone n'avait pas été associée à cet effet.^{191, 277, 284} Les quelques données sur la spironolactone étaient préoccupantes, car l'état prédiabétique et diabétique est hautement prévalent dans le syndrome de l'IC,^{271, 272} et une détérioration du contrôle du glucose est associée à un mauvais pronostic.^{22, 270, 271} Ainsi, un effet délétère sur le contrôle du glucose pourrait nuire à l'effet thérapeutique cardiaque de la spironolactone. La nécessité de déterminer si la spironolactone exerce un effet défavorable sur le métabolisme du glucose faisait partie d'un besoin médical non comblé.

À la lumière de ces informations, la visée de cette thèse était d'acquérir plus de connaissances à ce sujet et clairement établir si la spironolactone, un ARM non sélectif, a réellement un effet significativement délétère sur la glycémie. L'effet de l'ARM sélectif, l'éplérénone, était aussi important à clarifier.

2 L'avancement des connaissances grâce aux résultats de recherche

Puisque les résultats et les interprétations des projets ont été détaillés dans les Chapitres 2 à 5, nous allons faire un survol des principales réalisations :

1. L'effet de la spironolactone sur l'homéostasie du glucose semble dépendre de la pathologie sous-jacente, avec une tendance défavorable dans les maladies à haut risque

d'évènements CV, spécifiquement, le syndrome d'IC et le diabète, mais une tendance bénéfique dans les désordres d'hyperandrogénisme comme le SOPK.

2. La spironolactone ne semble pas exercer d'effet majeur sur le contrôle du glucose à long terme, car elle n'augmente pas le risque de développement de diabète ou les concentrations d'HbA_{1c} sur une durée supérieure à deux mois.
3. Certaines caractéristiques typiques des patients IC sont associées à un risque de diabète. Elles incluent un âge plus jeune, l'utilisation de corticostéroïdes, et la digoxine.
4. La spironolactone ne module pas l'effet du candésartan sur le métabolisme du glucose.
5. En comparaison à l'éplérénone, la spironolactone n'est pas associée à une détérioration significative de la glycémie sur une durée modérée de 16 semaines au niveau du marqueur de contrôle de glucose à long terme, l'HbA_{1c}, chez des patients IC avec diabète ou intolérance au glucose.
6. Contrairement aux résultats de notre méta-analyse, nous n'avons pas observé d'effet significativement défavorable de la spironolactone sur la glycémie dans nos autres projets.
7. L'éplérénone a un effet neutre sur le contrôle du glucose.

3 Connaissances acquises via différents devis d'étude

Nous avons eu la chance d'avoir accès à plusieurs ressources pour les projets de cette thèse. En effet, nous étions en mesure de travailler avec de nombreux articles disponibles dans la littérature, deux grandes bases de données administratives offrant une multitude de données de la vie réelle, des données d'une étude clinique, et des patients réels recrutés et randomisés dans des conditions contrôlées. Grâce à ces différentes ressources, nous avons pu évaluer une même question scientifique sous différents angles. Les différents devis d'étude permettaient d'évaluer les différents volets de cette question, et les biais spécifiques à un type de devis d'étude étaient éliminés dans un autre devis d'étude. Ceci constitue une force indéniable de cette thèse de doctorat.

La revue systématique, avec des larges critères de sélection, a permis de cumuler un vaste répertoire de connaissances déjà existantes dans la littérature. Le grand nombre d'articles et la méta-analyse ont permis d'identifier de nouvelles associations, générer de nouvelles hypothèses, et acquérir certains indices au niveau de la nature de l'effet glycémique, via des

analyses qualitatives et quantitatives. Ces évaluations ont aussi révélé les lacunes des études dans la littérature, guidant notre approche pour les autres projets de recherche.

L'évaluation de certains aspects était plus facile et réalisable via des analyses rétrospectives. Dans l'étude de cohorte, le grand échantillon de patients, la longue durée de couverture, et de nombreuses variables potentiellement influençant l'effet d'intérêt ont généré des résultats cliniques de plusieurs années dans la vie réelle. Dans la sous-étude de CANDIID-II, les résultats avaient une valeur moins importante au niveau de l'effet à long terme ou la fiabilité des biomarqueurs de glucose, mais ce devis d'étude était pertinent à explorer la modulation de notre médicament d'étude sur des médicaments concomitants.

L'étude prospective, randomisée, contrôlée, est un standard de recherche pour réellement établir un effet médical. L'effet étudié était d'une durée modérée, et non à long terme, mais le marqueur de substitution, l'HbA_{1c}, a une valeur diagnostique et pronostique bien établie. Elle est utilisée dans les lignes directrices de traitement du diabète.^{217, 235, 263, 264} La présence de patients réels, difficiles à recruter, est un avantage important, surtout lors d'un équilibre entre les groupes de comparaison. Ainsi, cette étude prospective éliminait les biais associés avec les études rétrospectives, et définissait avec certitude l'effet des ARM sur le contrôle du glucose. Elle ne couvrait pas une telle durée de traitement comme l'étude de cohorte, mais, en revanche, elle générait des résultats avec une thérapie contemporaine de l'IC.

Avec des résultats uniformes dans trois projets de recherche en IC avec des devis d'étude différents, et une concordance avec les indices d'une revue systématique et méta-analyse, il faut constater que nos conclusions sont assez convaincantes. L'effet glycémique des ARM est bien caractérisé : la spironolactone n'exerce pas d'effets délétère sur le contrôle du glucose à moyen ou long terme en IC. L'éplérénone a un effet neutre.

4 Répercussions pratiques de nos découvertes et perspectives d'avenir

4.1 L'utilisation des ARM en clinique

Nous supposons que, si la spironolactone avait un effet significativement néfaste sur le contrôle du glucose, alors les pratiques cliniques pourraient potentiellement être affectées,

avec des évaluations supplémentaires. Dans ce cas, un suivi plus étroit de la glycémie pourrait être nécessaire, comme on le fait présentement pour le potassium et la fonction rénale avec cette classe pharmacologique. Si plus de données probantes seraient parues, alors les patients IC, surtout ceux avec un diagnostic de diabète, devraient être suivis plus rigoureusement. Par ailleurs, ils pourraient même être prescrits l'éplérénone en tant que premier choix d'ARM.

Or, tous les projets de cette thèse suggèrent que le profil d'innocuité de la spironolactone est tout à fait acceptable au niveau de l'homéostasie du glucose. Par conséquent, nos données ne revendiquent pas de changements au niveau des pratiques cliniques. La bonne nouvelle est qu'un médicament hautement efficace au niveau de la morbidité et la mortalité, utilisé depuis plusieurs décennies, peut continuer d'être utilisé sans risques additionnels de détérioration du contrôle du glucose ou de développement de diabète.

4.2 La personnalisation du traitement de l'IC

Il faut mentionner que ces recherches s'ancrent d'une certaine façon dans la médecine personnalisée. Nous ne référons pas ici à la pharmacogénomique, où les patients les plus susceptibles de bénéficier ou avoir des effets indésirables aux médicaments sont identifiés selon leurs polymorphismes génétiques. Plutôt, nous continuons dans une trajectoire déviante de l'ère de la médication « blockbuster », où, par exemple, tous les patients seraient traités automatiquement avec la spironolactone. Dans nos études, nous considérons des caractéristiques démographiques et cliniques individuelles de chaque patient, pour identifier ceux bénéficiant le plus de la spironolactone, et ceux bénéficiant le plus de l'éplérénone. Dans notre cas, nous considérons la relation entre l'IC et le diabète pour mieux répondre à la fragilité des patients à la détérioration de la glycémie ou le développement de diabète.

La personnalisation du traitement peut même être perçue dans notre revue systématique et méta-analyse, où des chercheurs sont intéressés à exploiter certains bénéfices des ARM dans d'autres maladies, tels qu'une amélioration de la néphropathie et des risques CV en diabète,^{204, 299, 301, 302} ou l'utilisation de l'effet anti-androgène de la spironolactone pour traiter les maladies d'hyperandrogénisme.³³⁵ Ces intérêts se basent sur un choix plus précis et astucieux des médicaments en fonction des caractéristiques des patients.

À part la personnalisation du traitement avec ARM en fonction du statut glycémique ou autres caractéristiques démographiques et cliniques, la médecine personnalisée est évidemment fortement liée à la pharmacogénomique.³³⁶ Ainsi, dans l'avenir, l'ajustement de la thérapie avec ARM pourrait être améliorée en fonction des données pharmacogénomiques de ces médicaments. Brièvement, peu de données existent sur la pharmacogénomique des ARM. Seulement quelques études ont détecté des associations potentielles entre certains variants génétiques et l'efficacité et l'innocuité de la spironolactone.³³⁷ Par contre, une question pertinente concernerait la pharmacocinétique de l'éplérénone. Tel qu'expliqué dans le Chapitre 1, cette molécule est métabolisée par le CYP3A4, et l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée.^{188, 338} Or, le CYP3A4 est connu pour ses polymorphismes génétiques, influençant le métabolisme des nombreux médicaments qui sont transformés via ce cytochrome.^{339, 340} Ainsi, des études pharmacogénomiques permettraient d'étudier les variations interindividuelles du métabolisme de l'éplérénone.³⁴¹ Ces informations sont mentionnées simplement en tant qu'une avenue future d'amélioration plus marquée de l'efficacité et de l'innocuité des ARM.

4.3 Intérêt de faire plus d'études comparatives entre les ARM

Malgré la similarité d'effet au niveau de l'homéostasie du glucose, la spironolactone et l'éplérénone présentent encore d'autres différences moins étudiées. Tel qu'expliqué dans notre manuscrit SNOW, d'autres études comparatives sont nécessaires avec ces molécules.³⁴²

Premièrement, des différences ont été observées au niveau de la diminution de la pression artérielle. En hyperaldostéronisme primaire, la spironolactone semble être plus efficace que l'éplérénone à réduire la pression artérielle.^{343, 344} Il est suggéré que ceci serait dû à une affinité au RM et puissance d'éplérénone inférieures à celles de la spironolactone, et le manque de métabolites actifs.³⁴³ Effectivement, étant donné l'absence de métabolites actifs, la demi-vie de l'éplérénone est inférieure à celle de la spironolactone.³⁴¹

Malgré les effets bénéfiques de la spironolactone sur la réduction de la pression artérielle, elle ne semble pas toujours efficace à améliorer certains paramètres cardiaques, tels que la dysfonction endothéliale. Ce manque d'efficacité a été observé dans une des études incluses

dans notre revue systématique, chez des patients diabétiques avec hypertension incontrôlée.²⁰⁴ En fait, dans une étude précédente du même groupe de recherche chez des patients diabétiques avec hypertension, incluse aussi dans notre revue systématique, la spironolactone avait un effet délétère sur la fonction endothéliale.²⁰³ Les auteurs suggèrent que ceci serait dû à une augmentation excessive des niveaux d'Ang II, ou une détérioration du contrôle glycémique et augmentation de cortisol observées dans leur étude.²⁰⁴ Ils précisent que des excès en glucocorticoïdes suppriment la production d'agents vasodilatateurs comme le NO et la prostacycline dans les cellules endothéliales, stimulent la production de superoxyde vasculaire, et jouent un rôle permissif sur les catécholamines dans le muscle vasculaire lisse.²⁰⁴ Ainsi, selon ces recherches, l'effet nuisible sur l'endothélium semble être relié à l'impact sur le contrôle du glucose. De même, dans une autre étude de notre revue systématique, la spironolactone n'a pas amélioré la dysfonction endothéliale chez des patients simplement obèses.³⁰⁶ Par contre, dans d'autres maladies comme l'hyperaldostéronisme avec hypertension,³⁴⁵ l'IC,³⁴⁶⁻³⁴⁸ et le SOPK,³⁴⁹ la spironolactone semble améliorer la dysfonction endothéliale. En fait, l'étude de MacDonald et al. de 2004, publiée bien avant l'étude EMPHASIS, avait démontré une amélioration de la fonction endothéliale avec la spironolactone chez des patients avec IC modérée. Les auteurs avaient émis l'hypothèse que les bénéfices cliniques observés dans RALES pourraient être dus à l'amélioration de la fonction endothéliale, et que, selon leurs résultats, les ARM pourraient apporter un bénéfice clinique chez des patients avec IC modérée, et non seulement sévère.³⁴⁷ Ces différents résultats suggèrent que l'effet sur la fonction endothéliale pourrait être dépendant de la maladie,³⁵⁰ ou une simple chance dans l'étude négative. En ce qui concerne l'éplérénone, elle semble améliorer ce paramètre.^{334, 350, 351} Les observations négatives de la spironolactone sont inquiétantes car la dysfonction endothéliale est un prédicteur d'évènements CV.³⁵² Ainsi, une autre différence existe entre ces deux molécules, où, encore une fois, l'éplérénone pourrait jouer un rôle plus bénéfique. Ceci constitue un autre sujet de recherche comparatif entre les deux ARM. Cependant, il est important de comprendre que ceci ne remet pas en question les bénéfices de la spironolactone.

Au niveau clinique, les lignes directrices ne différencient pas entre la spironolactone et l'éplérénone. Elles recommandent simplement d'administrer l'éplérénone en cas d'intolérance

à la spironolactone.²² En considérant les études clés en IC avec les ARM, nous pouvons observer que l'amplitude de réduction de morbidité et mortalité n'était pas la même pour les deux médicaments. Dans l'étude RALES de 1999 sur la spironolactone, il y avait une réduction du risque de mortalité de toute cause de 30%, mortalité CV de 31%, et hospitalisation CV de 30%. La réduction du critère combiné de décès CV ou hospitalisation CV était de 32%.¹³⁷ Dans EPHESUS (2003), la diminution du risque de mortalité de toute cause était de 15%, et la réduction de décès CV ou hospitalisation CV était de 13% avec l'éplérénone.¹⁶⁵ L'éplérénone n'était pas associée à une réduction statistiquement significative d'hospitalisation. Dans l'étude EMPHASIS (2011), chez les patients IC moins malades, le risque du critère primaire combiné de décès CV ou hospitalisation pour l'IC était diminué de 37%, mais la réduction de mortalité de toute cause (critère de jugement secondaire) était de 24% avec l'éplérénone. Dans cette étude, l'éplérénone diminuait significativement le risque d'hospitalisation de 23%.¹⁶⁶ Évidemment, étant donné que les études étaient effectuées à différentes époques, les populations étudiées étaient différentes au niveau de leurs caractéristiques cliniques et médicaments concomitants, et nous ne pouvons pas tirer de conclusions à partir de ces données. Certains chercheurs continuent de se questionner sur les différences potentielles d'efficacité clinique, et concluent qu'il serait toujours pertinent d'effectuer des études comparatives entre les molécules sur les issues cliniques de morbidité et mortalité, ainsi que des études pharmacoéconomiques. Ceci était le cas d'une revue systématique et méta-analyse de Chatterjee et al., publiée en 2012.³⁵³

Au sujet de la kaliémie, nous avons aussi observé une différence dans cette variable dans l'étude SNOW, même si les méthodes ne permettaient pas de tirer des conclusions de cette observation. La revue systématique et méta-analyse de Chatterjee et al. a indiqué que le taux d'hyperkaliémie était plus élevé avec le traitement de l'éplérénone (RR 1.72 ; CI 95% 1.19-2.47 ; P=0.004) que celui avec la spironolactone/canrénone (RR 1.80 ; CI 95% 0.83-3.91 ; P=0.14).³⁵³ Cependant, certains chercheurs proposent que, pour une même dose de médicament, le risque d'hyperkaliémie serait plus important avec la spironolactone qu'avec l'éplérénone, étant donné l'affinité supérieure de la spironolactone au RM et la demi-vie plus longue de ses métabolites actifs. Sur ce dernier point, en cas d'hyperkaliémie, une demi-vie plus longue ferait en sorte qu'il prendrait plus de temps à réduire les concentrations de

potassium aux niveaux normaux.¹⁹⁵ Aussi, considérant que l'effet d'hyperkaliémie est dose-dépendant, la différence observée pourrait refléter que les doses utilisées ne sont pas strictement équivalentes.

Quelques différences pharmacologiques pourraient aussi potentiellement influencer l'effet thérapeutique et l'innocuité. Par exemple, la distribution tissulaire diffère entre les deux molécules : les concentrations rénales de la spironolactone sont six fois supérieures à ses concentrations cardiaques, alors que les concentrations d'éplérénone sont trois fois plus élevées au niveau rénal qu'au niveau cardiaque.³⁵⁴ Contrairement à la spironolactone, l'éplérénone semble aussi inhiber l'action non génomique des RM.^{354, 355} Évidemment, les bénéfices cliniques de ces mécanismes sont incertains³⁵⁴ et nécessitent plus d'études comparatives.

À part la comparaison de la spironolactone à l'éplérénone, des études comparatives sont prévues évaluant les ARM de première et deuxième génération à l'ARM de troisième génération, la finerénone. Les études ARTS de phase II ont généré des résultats prometteurs.^{214, 215} La finerénone a une distribution tissulaire égale dans le rein et le cœur, contrairement à la distribution surtout rénale de la spironolactone et l'éplérénone.³⁵⁶ L'hypothèse suivante était émise : la finerénone aurait un effet thérapeutique cardiaque aussi bénéfique que ses prédécesseurs, mais un risque diminué d'effets adverses au niveau du rein.³⁵⁶ Ceci serait particulièrement bénéfique chez des patients avec néphropathie, telles que la néphropathie diabétique.²¹⁵ Ainsi, des comparaisons cardiaques, mais aussi les effets rénaux rentrent en jeu.

Il est quand même important à noter que même s'il existe des différences mécanistiques, la priorité est toujours d'avoir l'effet thérapeutique le plus important sur les issues cliniques de morbidité et mortalité. Selon les données actuelles, les deux médicaments semblent avoir des effets comparables au niveau thérapeutique et glycémique. La seule différence clairement établie est l'effet anti-androgène, causant surtout la gynécomastie.

4.4 Possibilités d'autres études de recherche au sujet de l'effet des ARM sur l'homéostasie du glucose

En revenant sur les effets glycémiques des ARM, la question peut toujours devenir l'objet d'autres investigations futures. Nous présentons quelques autres possibilités théoriques, moins explorées dans la littérature. Évidemment, dans la vie réelle, le déroulement des études dépendrait aussi de la faisabilité, ainsi que du côté pratique et financier.

Premièrement, des études précliniques pourraient évaluer plus en profondeur l'aspect mécanistique de l'effet sur le contrôle du glucose, en étudiant plusieurs hormones, telles que le cortisol, l'ACTH (qui contrôle la sécrétion de cortisol), et les hormones sexuelles androgènes et progestérone. Ceci pourrait être accompli grâce à des études animales. Des animaux avec des modifications génétiques supprimant ou stimulant certains gènes modulant ces hormones pourraient donner des indications sur les mécanismes qui rentrent en jeu lors d'administration d'ARM. Ces études pourraient non seulement expliquer l'effet des ARM, mais, en général, mieux comprendre l'influence des hormones stéroïdiennes sur le métabolisme du glucose.

Ensuite, une étude pharmacoépidémiologique sur une cohorte plus récente, avec des données suivant l'année 2010, et, surtout, après la publication de 2011 de EMPHASIS,¹⁶⁶ permettrait d'évaluer des patients prenant des ARM avec une IC moins sévère. Dans cette cohorte plus moderne, il serait aussi possible d'inclure des patients qui sont traités avec l'éplérénone, et comparer directement la spironolactone à l'éplérénone sur le risque de diabète. Évidemment, le manque d'accès à des données d'imagerie, comme la FEVG, et des analyses de laboratoire pour la glycémie, resterait toujours difficile à régler lors de l'utilisation de grandes bases de données administratives québécoises. Par contre, certaines autres banques de données nationales ou internationales permettraient d'étudier des questions de ce type. Il est possible de faire des validations de données via des dossiers-patients, en travaillant dans plusieurs hôpitaux. Cependant, une telle méthode limite significativement la taille d'échantillon, puisqu'il existe des restrictions pratiques, géographiques, et financières. Des études de terrain,^{357, 358} utilisant non pas des bases de données administratives, mais directement les documents disponibles dans les hôpitaux, permettent d'avoir accès à ces données via les dossiers-patients. Cependant, ce type d'étude coûteux et compliqué est utilisé plutôt pour des

maladies/expositions rares, sur de plus courtes durées de temps, avec des petites tailles d'échantillon.³⁵⁷

Si plus d'études randomisées contrôlées sont considérées, alors certaines modifications au déroulement de l'étude SNOW pourrait être effectuées. Premièrement, afin d'adresser le manque de stabilité dans l'étude SNOW, une nouvelle étude pourrait recruter des patients moins malades et plus stables au niveau de l'IC et du diabète. Par exemple, une ICFer plus modérée pourrait être exigée, avec une classe fonctionnelle NYHA I-II (sans NYHA III-IV), et une limite pourrait être ajoutée à la diminution de la FEVG (par exemple, une FEVG entre 30% et 40%). Pour le diabète, non seulement les patients prenant l'insuline seraient exclus, mais aussi ceux prenant plusieurs agents antidiabétiques (limite d'un ou de deux hypoglycémisants oraux). Alternativement, des patients sans intolérance au glucose ou de diabète ne seraient pas traités avec des agents antidiabétiques, ce qui éliminerait le problème d'ajustement des médicaments modulateurs du glucose. Malgré le fait que ces propositions sont intéressantes, concrètement, il serait très difficile de recruter des patients avec des critères de sélection encore plus restrictifs que ceux de l'étude SNOW. Deuxièmement, une mesure plus fréquente d'HbA_{1c}, à chaque visite, pourrait aussi offrir une perspective sur la durée de l'effet des ARM sur l'homéostasie du glucose. Si l'effet est significatif à court terme mais non à long terme, tel que nous l'avons conclu dans nos études, alors la spironolactone serait associée à une augmentation significative de l'HbA_{1c} après un ou deux mois de traitement, mais l'effet significatif disparaîtrait après trois ou quatre mois. Ultimement, un grand essai clinique comparatif générerait les données les plus fiables, mais il est improbable qu'il serait effectué dans le futur.

Ainsi, des modifications des devis déjà effectués sont intéressantes, mais il est incertain si elles sont réalisables, ou produiraient des informations considérablement plus utiles que les données existantes. Un chemin plus intéressant à prendre serait un devis d'étude non exploré, à ma connaissance, à ce sujet : une étude clinique prospective, randomisée, contrôlée, de registre.³⁵⁹ Ce devis d'étude pourrait minimiser les biais existants dans les études précédentes. Plus spécifiquement, les critères d'inclusion et d'exclusion sont aussi strictes que celles des études randomisées contrôlées. Par ce fait, les patients randomisés dans ces études

prospectives permettent d'avoir des groupes comparatifs bien équilibrés, contrairement aux études rétrospectives. Les données démographiques et cliniques de début d'étude sont collectées à la randomisation.³⁶⁰ Après la randomisation, les patients sont simplement suivis via des données existantes : les outils documentaires utilisés en clinique, les dossiers médicaux électroniques, des appels téléphoniques, et des registres.^{359, 360} Les études randomisées contrôlées de registre partagent avec les études randomisées contrôlées simples l'avantage de conditions contrôlées initiales. Par contre, un suivi moins rétroactif, sans visites subséquentes au centre de recherche, peut évaluer des issues cliniques à long terme, à des coûts financiers diminués. Le déroulement de l'étude est aussi moins complexe que celui des études randomisées contrôlées. De plus, les données de suivi proviennent dans ce cas de la vie réelle.^{359, 360}

Dans notre cas, la population d'étude serait constituée de patients avec ICFer, sans diagnostic de diabète ou d'intolérance au glucose. Il serait quand même difficile de recruter ces patients, étant donné qu'une proportion importante de patients IC a aussi des anomalies de glucose, en état prédiabétique. Néanmoins, cette restriction éliminerait le biais que nous avons dans notre étude de cohorte, où le début de la détérioration de la glycémie aurait pu précéder l'exposition au médicament d'étude. De plus, ce critère permettrait d'inclure une population légèrement moins malade et plus stable que celle de l'étude SNOW. Pour représenter la thérapie contemporaine de l'IC, comme dans l'étude SNOW, la spironolactone serait comparée à l'éplérénone chez des patients remplissant les critères de traitement avec ARM selon les lignes directrices de l'ACCF/AHA de 2013.²² Le critère de jugement serait le développement du diabète après plusieurs années de traitement. Avec les résultats de notre étude de cohorte, le suivi pourrait être effectué sur une durée de cinq ans. Tout comme dans notre étude de cohorte, le développement du diabète serait défini par un diagnostic de diabète ou l'utilisation d'agents hypoglycémiant (oraux ou intraveineux). Étant donné que les études de registre collectent les données de suivi dans les dossiers-patients électroniques, alors nous aurions accès aussi aux analyses de laboratoire, permettant aussi d'observer avec le temps les changements des marqueurs de glucose, tels que le glucose, l'insuline, et l'HbA_{1c}. Ces derniers pourraient consister de critères de jugement secondaires. En bref, des conditions strictement contrôlées de randomisation éliminerait les biais caractéristiques des études

rétrospectives, et évaluerait des effets cliniques à long-terme qui sont moins réalisables dans les études randomisées contrôlées classiques.

Il est évident que ce devis d'étude pourrait aussi avoir des limitations. Par exemple, la qualité et la précision des données peuvent être inférieures à celles des études randomisées contrôlées. Il peut y avoir certaines données manquantes, notamment, des données détaillées pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, et d'innocuité.³⁶⁰ Toutefois, cette idée semble intéressante car, à ma connaissance, aucune étude prospective, randomisée, contrôlée, de registre n'a examiné la question de cette thèse. Ce type de devis évite plusieurs des limites des études randomisées contrôlées et des études observationnelles. D'ailleurs, avec la complexité croissante des études randomisées contrôlées en IC, les études randomisées contrôlées de registres représentent un choix très attrayant pour évaluer certaines issues.

De manière intéressante, une nouvelle étude multicentrique, randomisée, contrôlée, ouverte, de registre, à groupe parallèle, de phase IV est en cours : SPIRRIT-HFpEF (*Spirolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*). Elle utilise un registre suédois SwedeHF pour évaluer l'ajout de la spironolactone à la thérapie standard versus la thérapie standard seule sur l'efficacité et l'innocuité chez les patients avec ICFEp. SwedeHF est un registre national suédois datant de 2000, recrutant les patients au congé d'hôpital ou en clinique externe avec un consentement verbal.³⁵⁹ Ainsi, plus de recherche avec cette méthodologie semble très pertinente.

Quelques autres possibilités seraient appropriées dans le futur. Pour commencer, dans le cas où de nouveaux ARM seraient introduits en clinique, des comparaisons devraient être effectuées entre la spironolactone, l'éplérénone, et les nouveaux ARM au niveau de leurs effets glycémiques. Également, il serait intéressant d'étudier si les ARM exercent des effets différents sur le contrôle du glucose chez les patients avec ICFEp que les patients avec ICFe, étant donné les différences dans la physiopathologie, les traitements, et les populations atteintes. Par exemple, tel qu'énoncé précédemment, l'épidémiologie du diabète semble différente entre les deux types d'IC,^{328, 329} avec plus de patients diabétiques en ICFEp (fait incertain) qui pourraient être sensibles aux changements de glycémie. Alternativement, étant donné qu'une plus grande proportion de patients ICFEp est constituée de femmes, alors nous

pouvons nous demander si des effets anti-androgènes de la spironolactone seraient moins défavorables pour ces patients. Ceci dit, ces thérapies sont absentes pour le moment des lignes directrices de traitement de l'ICFEp.²² Après l'étude TOPCAT,¹⁸¹ il est improbable que, dans un futur proche, les ARM seraient clairement intégrés dans l'algorithme de traitement de l'ICFEp. Pour le moment, la thérapie pour l'ICFEp basée sur des données probantes a été nommée comme le besoin médical non comblé le plus important dans la médecine CV.³⁵⁹ L'étude de registre SPIRRIT-HFpEF³⁵⁹ semble très intéressante pour essayer de répondre plus clairement à la question de l'efficacité et l'innocuité des ARM en ICFEp.

4.5 Le futur de la thérapie pharmacologique de l'IC et sa relation avec l'homéostasie du glucose

4.5.1 L'importance du métabolisme du glucose en IC

Nous avons vu que l'aldostérone est impliquée tant dans la physiopathologie de l'IC^{12, 75} que dans la détérioration du contrôle du glucose.²⁹³ Les recherches actuelles en diabète sont nombreuses, étant donné que sa prévalence a atteint un état d'épidémie.³⁶¹ Étant donné la relation étroite entre l'IC et le diabète,²⁷² la modulation de l'homéostasie du glucose restera une question de recherche essentielle en IC.

4.5.2 Autres facteurs en IC influençant l'homéostasie du glucose

Nous avons aussi observé, surtout dans notre étude de cohorte, que des caractéristiques démographiques et cliniques, ainsi que l'utilisation de médicaments concomitants, influencent le contrôle du glucose. Ces facteurs doivent aussi continuer d'être étudiés, afin de mieux prédire les réponses thérapeutiques de chaque patient et optimiser la thérapie. Encore une fois, dans le but de traiter efficacement l'IC en préservant l'innocuité glycémique, ces recherches font appel à la médecine personnalisée.

4.5.3 Les effets glycémiques des nouvelles combinaisons médicamenteuses

Des données ont été accumulées sur les différents médicaments communément utilisés en IC et leurs effets sur le contrôle du glucose. Or, avec le développement de nouvelles thérapies, il

est aussi nécessaire d'établir l'effet glycémique des nouveaux traitements. En considérant la mise à jour de 2016 des lignes directrices de l'ACCF/AHA,¹⁰⁵ les ARNI et l'ivabradine seraient inclus dans de telles analyses. Quelques données sont déjà disponibles à ce sujet.

En effet, des analyses post-hoc de l'étude PARADIGM-HF¹⁵⁸ ont révélé que, parmi 3 778 patients ICFer avec diabète et/ou $HbA_{1c} \geq 6.5\%$, inclus dans l'étude originale, les patients traités avec le sacubitril/valsartan avaient une réduction plus significative de l' HbA_{1c} que les patients traités avec l'énalapril.³⁶² Dans la première année d'étude, l' HbA_{1c} avait diminué de 0.26% (écart type 1.25) dans le groupe sacubitril/valsartan, et de 0.16% (écart type 1.40) dans le groupe énalapril (différence entre les groupes comparée au début de l'étude -0.13 ; CI [95%] -0.22 à -0.05; $p=0.0023$). La différence de réduction restait significative dans les trois ans de l'étude (différence -0.14 ; CI [95%] -0.23 à -0.06 ; $p=0.0055$). Aussi, parmi les patients sans traitement d'insuline à la randomisation, la proportion de patients initiant l'insuline pendant l'étude était inférieure dans le groupe sacubitril/valsartan que le groupe énalapril (HR 0.71; CI [95%] 0.56 à 0.90; $p=0.0052$).³⁶² Les auteurs attribuent l'effet favorable sur la glycémie à l'inhibition de la néprilysine par le sacubitril et l'augmentation subséquente des substances vasoactives normalement dégradées par cette enzyme. Ces dernières incluent les peptides natriurétiques, la bradykinine, et le GLP-1, qui ont été associés à une amélioration du contrôle du glucose.³⁶² Ils mentionnent aussi la contribution de l'inhibition du récepteur AT_1 par le valsartan, mais en moindre partie.³⁶² Dans une correspondance, l'effet observé dans les analyses post-hoc de PARADIGM-HF est plutôt attribué au fait que l'effet thérapeutique cardiaque du sacubitril/valsartan était supérieur à celui de l'énalapril dans l'étude originale. Autrement dit, puisque l'IC peut précipiter le développement du diabète, alors un traitement cardiaque plus efficace a un effet plus bénéfique sur le contrôle du glucose. C'est pour cette raison que l' HbA_{1c} était aussi significativement réduite dans le groupe énalapril, mais avec une moindre amplitude que le sacubitril/valsartan.³⁶³ Pour ce qui est de l'ivabradine, elle n'a pas été associée à des effets indésirables sur le contrôle du glucose chez des patients diabétiques avec angine.³⁶⁴

Nous pouvons observer que selon les données existantes, le profil glycémique des nouveaux médicaments semble favorable. Toutefois, comme pour l'évaluation des anciens médicaments, ce sujet devrait être exploré plus en détail pour les nouvelles thérapies.

4.5.4 Nouvelles utilisations des médicaments pour l'IC et des médicaments pour le diabète

Nous avons clairement observé que l'influence des facteurs démographiques, cliniques, et médicamenteux sur l'homéostasie du glucose est reliée étroitement à l'état cardiaque des patients IC. Une question se pose présentement : est-ce que la thérapie avec des agents qui traitent spécifiquement des anomalies de glucose aurait un effet thérapeutique cardiaque ? Tout comme les médicaments contre l'IC ont été évalués pour traiter les patients avec diabète sans IC (voir Chapitre 2 sur les ARM), les médicaments antidiabétiques sont aussi en phase de recherche pour traiter non seulement le diabète mais aussi l'IC. Ainsi, étant donné la pléiotropie des systèmes biologiques, les multiples effets des médicaments sont analysés : les effets endocriniens glycémiques des médicaments ciblant initialement le système CV, et, maintenant, les effets CV des médicaments ciblant initialement le système endocrinien de l'homéostasie du glucose.

Cette approche est survenue après l'identification d'une association entre les thiazolidinediones et le risque d'œdème et IC, après laquelle des études d'innocuité CV ont été requises par les agences réglementaires pour tout nouveau traitement antidiabétique.^{365, 366} Les inhibiteurs DPP-4 saxagliptine et alogliptine ont aussi été associés à un risque augmenté d'hospitalisation pour l'IC.³⁶⁵ Au contraire, les agonistes GLP-1 étaient associés à une réduction de mortalité et événements CV chez les patients diabétiques sans IC. Cependant, ils n'amélioraient pas l'hospitalisation pour l'IC.³⁶⁷⁻³⁶⁹ De plus, chez les patients avec IC, ces agents n'amélioraient pas la fonction cardiaque ou le risque des issues cliniques CV (surtout en IC avancée).^{365, 370, 371}

De façon plus intéressante, les études récentes évaluant les effets des inhibiteurs SGLT2 ont généré des résultats prometteurs.³⁶⁵ Dans des études chez des patients avec diabète de type II à haut risque CV, il a été observé que les inhibiteurs SGLT2 avaient des effets protecteurs CV et rénaux, indépendamment de la diminution du glucose sanguin.³⁷² Par exemple, une étude chez

des patients avec diabète de type II et maladies CV (9.9 % IC dans groupe empagliflozine, 10.5% IC dans groupe placebo), l'empagliflozine était associée à une réduction du risque de mortalité CV, mortalité de toute cause, et même hospitalisation pour l'IC.^{278, 373}

L'empagliflozine a été reconnue comme cardioprotectrice pour les patients diabétiques.³⁶⁵ Des bénéfices sur le critère combiné de décès CV, IM non fatal, ou ACV non fatal, ainsi que le critère séparé d'hospitalisation pour l'IC, ont aussi été démontrés avec la canagliflozine.³⁷⁴

Dernièrement, de nombreuses études évaluent les effets de la dapagliflozine et l'empagliflozine sur les issues cliniques chez des patients avec IC. Certaines de ces études se concentrent sur les patients IC atteints aussi de diabète, alors que d'autres incluent des patients IC diabétiques et non diabétiques.³⁷² Les grandes études chez des patients IC, peu importe le statut glycémique, incluent : DAPA-HF (*Dapagliflozin Heart Failure Trial*) et EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) pour les patients avec ICFeR, et EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) pour les patients avec ICFEp.^{365, 372, 373}

En tant que rappel, la SGLT2 stimule la réabsorption du glucose filtré au niveau du tubule proximal du néphron.²²⁷ Le glucose rentre à la membrane apicale en cotransport avec les ions Na⁺ via SGLT2. Ce transport est assuré par le gradient électrochimique transmembranaire créé par la pompe Na⁺/K⁺-ATPase à la membrane basolatérale. Celle-ci utilise l'ATP pour sortir trois ions Na⁺ contre l'entrée de deux ions K⁺. Le glucose est réabsorbé à la membrane basolatérale via le transporteur GLUT2.^{365, 372} Les inhibiteurs SGLT2 bloquent cet effet, menant à la glycosurie, diurèse osmotique, et natriurèse.^{365, 373} L'effet thérapeutique CV semble indépendant de la réduction des marqueurs de glucose, comme l'HbA_{1c}, car la diminution de ces marqueurs était marginale dans certaines de ces études. De même, la réduction de poids ne semble pas être impliquée dans cet effet.³⁶⁵ Par conséquent, au niveau mécanistique, les inhibiteurs SGLT2 semblent diminuer la précharge via leur action de natriurèse et diurèse, ainsi que la post-charge, via une diminution de la pression artérielle et la rigidité artérielle.^{365, 372} Certains proposent aussi que ces médicaments inhibent l'hyperactivité sympathique présente en IC et en diabète.³⁷² En ce qui concerne la néphropathie diabétique,

l'inhibition de la réabsorption excessive, énergie dépendante, de glucose au niveau des cellules épithéliales du tubule rénal proximal pourrait participer à un effet néphroprotecteur.³⁷²

Malgré ces résultats prometteurs, il faut noter que les inhibiteurs SGLT2 sont associés à des risques d'infections génito-urinaires, hypotension orthostatique, polyurie, acidocétose diabétique, atteinte aigüe des reins, et fractures osseuses.³⁶⁵

Il est intéressant à noter que les médicaments antidiabétiques avec un potentiel thérapeutique cardiaque pourraient être catégorisés avec les médicaments contre l'IC exerçant principalement des effets sur les canaux/transporteurs rénaux, tels que les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques, et les ARM. Cette progression dans la recherche clinique illustre l'importance de la triade entre le système CV, le système rénal, et l'homéostasie du glucose. Ce triangle complexe, aspect fondamental de cette thèse de doctorat, fera partie de nombreuses recherches futures.

5 Conclusion

L'objectif des projets de cette thèse consistait à mieux comprendre l'effet des ARM sur l'homéostasie du glucose chez les patients atteints d'IC. Grâce à l'évaluation de cette question via différents devis d'étude, nous pouvons conclure que cette classe pharmacologique ne présente pas de risque significatif de détérioration du métabolisme du glucose. Cette conclusion est supportée par des résultats de recherche uniformes. Il faut ajouter que les différences observées dans d'autres pathologies, ainsi que l'identification de quelques caractéristiques cliniques, démographiques, et médicaments concomitants influençant le contrôle du glucose, montrent l'importance d'une approche thérapeutique exhaustive de tous les facteurs modulateurs. Ceci fait appel à une utilisation plus personnalisée et précise des ARM. La problématique est aussi reliée à l'optimisation du ratio risque-bénéfice des ARM, concept essentiel pour tous les médicaments. Or, l'équilibre est difficile à maintenir entre ces deux variables dans des populations aussi malades que celles que nous avons étudiées. Il est donc rassurant d'observer que ce ratio reste le même après nos nombreuses recherches.

L'inhibition de l'aldostérone, une hormone fortement impliquée dans la physiopathologie CV, induit, tel qu'établi, un effet thérapeutique hautement efficace contre la morbidité et la

mortalité en IC. Par conséquent, l'utilisation clinique des ARM ne devrait pas, pour le moment, être changée selon nos observations. Bien entendu, de nouvelles études à ce sujet, éliminant les biais existants et analysant la durée de l'effet glycémique, seraient toujours pertinentes.

En reflétant sur les citations des fameux médecins, Cushing et Oakley, mentionnées au début de cette thèse, nous voyons que les résultats de ces travaux assurent que les patients IC soient épargnés du risque de devenir victimes de leur glucose sanguin. L'approche se base sur une intégration des connaissances non pas d'organes séparés, mais de l'organisme humain en entier, et de son environnement. C'est ce raisonnement qui améliore de plus en plus le sort des patients IC et les permet de rester maîtres de leurs destins.

Références

1. Marks LS, Maxwell MH. Tigerstedt and the discovery of renin. An historical note. *Hypertension*. 1979;1(4):384-388.
2. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008;264(3):224-236.
3. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
4. Williams B. Drug discovery in renin-angiotensin system intervention: past and future. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):118-125.
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th Edition ed. New York, NY.: McGraw-Hill; 2018.
6. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2364-2372.
7. Tait JF, Simpson SA, Grundy HM. The effect of adrenal extract on mineral metabolism. *Lancet*. 1952;1(6699):122-124.
8. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T. [Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism]. *Experientia*. 1953;9(9):333-335.
9. Marcia Heras M, del Castillo Rogriguez N, Navarro Gonzalez J. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Renal and Cardiovascular Disease and the Effects of its Pharmacological Blockade. *J Diabetes Metab*. 2012;3(1).
10. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:72.
11. Molina PE. *Endocrine Physiology*. 4th Edition ed. New York, NY.: McGraw-Hill; 2013.

12. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Vol 1. 9th Edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
13. Reed BN, Street SE, Jensen BC. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(4):543-557.
14. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-38.
15. Halici Z, Polat B, Cadirci E, Topcu A, Karakus E, Kose D, et al. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chem Biol Interact*. 2016;258:266-275.
16. Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Pflugers Arch*. 2015;467(3):565-576.
17. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3925-3929.
18. Nehme A, Cerutti C, Dhaouadi N, Gustin MP, Courand PY, Zibara K, et al. Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: A transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:10035.
19. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A Test in Context: Nephilysin: Function, Inhibition, and Biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(6):639-653.
20. Gammelgaard I, Wamberg S, Bie P. Systemic effects of angiotensin III in conscious dogs during acute double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006;188(2):129-138.
21. Aldactone. Product monograph. *Pfizer*.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
23. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275-296.

24. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(4):289-300.
25. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr.* 2008;75(10):1039-1044.
26. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ.* 2002;26(1-4):8-20.
27. Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):7-13.
28. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):776-783.
29. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):337-353.
30. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005;186(1):1-20.
31. Ruhs S, Nolze A, Hubschmann R, Grossmann C. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2017;234(1):T107-T124.
32. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(8):485-495.
33. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-927.
34. Pasquali R. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018;9(4):123-134.
35. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-1300.

36. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2692-2701.
37. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care.* 2007;30(1):83-88.
38. Varughese AG, Nimkevych O, Uwaifo GI. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7):443.
39. Yamaji M, Tsutomoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):608-615.
40. Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S, Khawaja N, Robert AA, Ajlouni K. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Family Community Med.* 2013;20(3):179-186.
41. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadziejka L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2009;15(5):442-450.
42. Jankowska EA, Drohomirecka A, Ponikowska B, Witkowska A, Lopuszanska M, Szklarska A, et al. Deficiencies in circulating testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate, and depression in men with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):966-973.
43. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflamm.* 2014;2014:689360.
44. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):121-128.
45. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(1):21-30.
46. Shafiq MM, Miller AB. Blocking aldosterone in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(5):379-385.

47. Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(9):2395-2401.
48. Guichard JL, Clark D, 3rd, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:321-331.
49. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-378.
50. *2016 Report on the health of Canadians: the burden of heart failure.* Heart and Stroke Foundation;2016.
51. Mancini GB, Howlett JG, Borer J, Liu PP, Mehra MR, Pfeffer M, et al. Pharmacologic Options for the Management of Systolic Heart Failure: Examining Underlying Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2015;31(10):1282-1292.
52. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646-659.
53. Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. *European Heart Journal Supplements.* 2016;18(Supplement G):G3–G10.
54. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365-371.
55. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail.* 2014;1(2):110-145.
56. Cohen-Solal A, Laribi S, Ishihara S, Vergaro G, Baudet M, Logeart D, et al. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: the emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(1):64-74.
57. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017;390(10106):1981-1995.
58. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 2001;110 Suppl 7A:37S-46S.
59. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-1433.
60. Savino JA, 3rd, Kosmas CE, Wagman G, Vittorio TJ. Evolution of the chronic congestive heart failure paradigm. *Cardiol Rev.* 2013;21(3):121-126.

61. Ribatti D. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *J Angiogenes Res.* 2009;1:3.
62. Mann DL. The evolution of modern theory and therapy for heart failure. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2014;37(1-2):9-12.
63. Katz AM. The "modern" view of heart failure: how did we get here? *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):63-71.
64. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-254.
65. Katz AM, Rolett EL. Heart failure: when form fails to follow function. *Eur Heart J.* 2016;37(5):449-454.
66. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 10 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2017.
67. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2013;2013:824135.
68. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-515.
69. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):821-836.
70. Figueroa MS, Peters JI. Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care.* 2006;51(4):403-412.
71. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610-623.
72. Han SW, Ryu KH. Renal dysfunction in acute heart failure. *Korean Circ J.* 2011;41(10):565-574.
73. Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev.* 2015;7(4):421-447.

74. Mueller XM, Tevaearai HT, Tucker O, Boone Y, von Segesser LK. Reshaping the remodelled left ventricle: a new concept. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(4):786-791.
75. Adams KF, Jr. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61 Suppl 2:S4-13.
76. Finley JJt, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation*. 2008;118(4):410-421.
77. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57-77.
78. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med*. 2016;129(6):560-567.
79. Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol Rep*. 2008;60(1):119-126.
80. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004;93(1):105-113.
81. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GY. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):873-881.
82. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*. 2000;72(2):175-186.
83. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016;119(1):159-176.
84. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med*. 2005;37(2):74-85.
85. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SA, Zornoff LA. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev*. 2013;21(3):135-140.
86. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007-2018.

87. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):255-262.
88. Gruson D, Ahn SA, Rousseau MF. Biomarkers of inflammation and cardiac remodeling: the quest of relevant companions for the risk stratification of heart failure patients is still ongoing. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(3):254-263.
89. Rivera M, Talens-Visconti R, Jordan A, Sirera R, Sevilla B, Climent V, et al. [Myocardial remodeling and immunologic activation in patients with heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(9):911-918.
90. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):387-407.
91. Kavazis AN. Pathological vs. physiological cardiac hypertrophy. *J Physiol*. 2015;593(17):3767.
92. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148-2159.
93. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. 2000;102(22):2700-2706.
94. Lijnen PJ, Maharani T, Finahari N, Prihadi JS. Serum collagen markers and heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12(1):51-55.
95. Zima AV, Bovo E, Mazurek SR, Rochira JA, Li W, Terentyev D. Ca handling during excitation-contraction coupling in heart failure. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1129-1137.
96. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-1151.
97. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62-69.
98. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(3):297-310.

99. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):11G-17G.
100. Metra M, Carubelli V, Ravera A, Stewart Coats AJ. Heart failure 2016: still more questions than answers. *Int J Cardiol.* 2017;227:766-777.
101. Heart Failure Society of A, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
102. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(1):65-75.
103. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart.* 2003;89(6):605-609.
104. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115(12):1563-1570.
105. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1476-1488.
106. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-1538.
107. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FD. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004675.

108. Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL, Hill S, Balion C, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):471-505.
109. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J.* 2014;35(1):16-24.
110. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107(9):1278-1283.
111. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2002;106(19):2454-2458.
112. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2005;149(3):541-547.
113. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1228-1233.
114. Frankenstein L, Remppis A, Nelles M, Schaelling B, Schellberg D, Katus H, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2634-2640.
115. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-982.
116. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol.* 2007;23(1):21-45.
117. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-839.

118. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
119. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442-2450.
120. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054-e1091.
121. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, Zanolla L, Golia G, Franceschini L, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2004;10(5):403-411.
122. Okamoto H. Can adiponectin be a novel metabolic biomarker for heart failure? *Circ J*. 2009;73(6):1012-1013.
123. Davey R, Raina A. Hemodynamic monitoring in heart failure and pulmonary hypertension: From analog tracings to the digital age. *World J Transplant*. 2016;6(3):542-547.
124. Lim MJ, White CJ. Coronary angiography is the gold standard for patients with significant left ventricular dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(5):504-508.
125. Perez del Villar C, Yotti R, Bermejo J. Imaging Techniques in Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(7):612-623.
126. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, et al. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J*. 2014;35(48):3417-3425.
127. Melero-Ferrer JL, Lopez-Vilella R, Morillas-Climent H, Sanz-Sanchez J, Sanchez-Lazaro IJ, Almenar-Bonet L, et al. Novel Imaging Techniques for Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2016;2(1):27-34.

128. Gazewood JD, Turner PL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(9):582-588.
129. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
130. Gladden JD, Chaanine AH, Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Annu Rev Med*. 2018;69:65-79.
131. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-679.
132. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007;13(7):569-576.
133. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-1552.
134. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-1435.
135. Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm shifts in heart-failure therapy--a timeline. *N Engl J Med*. 2014;371(11):989-991.
136. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-1355.
137. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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):709-717.
138. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.

139. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-1443.
140. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-2150.
141. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, Harkness K, Heckman GA, Kouz S, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol.* 2016;32(3):296-310.
142. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
143. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-691.
144. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-677.
145. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-828.
146. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-1676.
147. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens.* 2003;16(9 Pt 1):781-788.
148. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-1658.

149. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
150. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-1302.
151. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):865-869.
152. Habal MV, Liu PP, Austin PC, Ross HJ, Newton GE, Wang X, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):12-20.
153. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-1475.
154. McMurray JJ. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):929-936.
155. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
156. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-766.
157. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776.

158. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
159. Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. *Postgrad Med J*. 2017;93(1095):29-37.
160. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920-926.
161. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(5):539-545.
162. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(5):529-535.
163. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-771.
164. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):CD003040.
165. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-1321.
166. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
167. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection

- fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782-2795.
168. Weir RA, McMurray JJ, Puu M, Solomon SD, Olofsson B, Granger CB, et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):157-163.
 169. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail*. 1999;5(3):178-187.
 170. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-2057.
 171. Volz EM, Felker GM. How to use diuretics in heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11(6):426-432.
 172. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-885.
 173. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812-824.
 174. Miyagawa S, Toda K, Nakamura T, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, et al. Building a bridge to recovery: the pathophysiology of LVAD-induced reverse modeling in heart failure. *Surg Today*. 2016;46(2):149-154.
 175. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237.
 176. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-1338.

177. Delmo Walter EM, Hetzer R. Surgical treatment concepts for heart failure. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2013;5(2):69-75.
178. Rouleau JL, Bonow RO. An approach to the rational use of revascularization in heart failure patients. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):281-287.
179. Katz JN, Waters SB, Hollis IB, Chang PP. Advanced therapies for end-stage heart failure. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(1):63-72.
180. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-781.
181. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-1392.
182. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42.
183. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385-392.
184. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application: - an update. *Circ J.* 2012;76(2):278-286.
185. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-869.
186. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):136-145.
187. Kolkhof P, Barfacker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol.* 2017;234(1):T125-T140.

188. Inspra. Product monograph. *Pfizer*.
189. de Denu S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1690-1692.
190. McMurray JJ, O'Connor C. Lessons from the TOPCAT trial. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1453-1454.
191. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(1)(c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2010;160(5):915-921.
192. Ferreira JP, Duarte K, Montalescot G, Pitt B, de Sa EL, Hamm CW, et al. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):49-59.
193. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2295-2302.
194. Beygui F, Cayla G, Roule V, Roubille F, Delarche N, Silvain J, et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1917-1927.
195. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B, Newell-Price J, Al-Mohammad A, Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):143-150.
196. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008;31(4):153-158.
197. Vizzardi E, Regazzoni V, Caretta G, Gavazzoni M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vessel*. 2014;3:6-14.
198. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(3):377-384.

199. Mosenkis A, Townsend RR. Gynecomastia and antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(8):469-470.
200. Prisant LM, Chin E. Gynecomastia and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(4):245-248.
201. Satoh T, Munakata H, Fujita K, Itoh S, Itoh S, Kamataki T, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(5):695-700.
202. Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13(1):125-134.
203. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(10):1687-1694.
204. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia*. 2008;51(5):762-768.
205. Matsumoto S, Takebayashi K, Aso Y. The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2006;55(12):1645-1652.
206. Liste des médicaments: dernière mise à jour le 16 août 2018. In: (RAMQ) RdldmdQ, ed2018.
207. Gomez-Sanchez EP. Third-generation Mineralocorticoid Receptor Antagonists: Why Do We Need a Fourth? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67(1):26-38.
208. Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, van der Meer P, Voors AA. Finerenone : third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(8):1123-1135.
209. Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(5):417-424.

210. Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: prospects for novel therapeutics. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350(2):310-317.
211. Haller H, Bertram A, Stahl K, Menne J. Finerenone: a New Mineralocorticoid Receptor Antagonist Without Hyperkalemia: an Opportunity in Patients with CKD? *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(5):41.
212. Pitt B, Filippatos G, Gheorghide M, Kober L, Krum H, Ponikowski P, et al. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):668-675.
213. Pitt B, Anker SD, Bohm M, Gheorghide M, Kober L, Krum H, et al. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):224-232.
214. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2453-2463.
215. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(9):884-894.
216. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghide M, Kober L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2105-2114.
217. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S10-S15.
218. Diabetes statistics in Canada. In: Diabetes Canada; 2018.
219. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.

220. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-1200.
221. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM, San Antonio Heart S. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3153-3159.
222. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:77-81.
223. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglius ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):6-13.
224. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum.* 2004;17:183-190.
225. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q.* 2004;27(2):113-125.
226. Dashty M. A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1339-1352.
227. Scheepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):364-371.
228. de Wet H, Proks P. Molecular action of sulphonylureas on KATP channels: a real partnership between drugs and nucleotides. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(5):901-907.
229. Langley AK, Suffoletta TJ, Jennings HR. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors and the incretin system in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1163-1180.
230. Christiansen JJ, Djurhuus CB, Gravholt CH, Iversen P, Christiansen JS, Schmitz O, et al. Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3553-3559.
231. Gandhi H, Upaganlawar A, Balaraman R. Adipocytokines: The pied pipers. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(1):9-17.

232. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007;8(1):21-34.
233. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 2:S362-367.
234. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241-255.
235. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
236. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 2010;1(2):36-47.
237. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism.* 2016;65(4):507-521.
238. Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond).* 2010;10(5):505-509.
239. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther.* 2008;88(11):1322-1335.
240. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2436-2443.
241. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1605-1610.
242. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-223.
243. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S184-190.
244. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights.* 2016;11:95-104.

245. Hackett RA, Kivimaki M, Kumari M, Steptoe A. Diurnal Cortisol Patterns, Future Diabetes, and Impaired Glucose Metabolism in the Whitehall II Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):619-625.
246. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, et al. Association between Higher Serum Cortisol Levels and Decreased Insulin Secretion in a General Population. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166077.
247. Reynolds RM, Labad J, Strachan MW, Braun A, Fowkes FG, Lee AJ, et al. Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischemic heart disease and its risk factors in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1602-1608.
248. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803-817.
249. Lee JE. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(2):74-78.
250. Malmstrom H, Walldius G, Grill V, Jungner I, Gudbjornsdottir S, Hammar N. Fructosamine is a useful indicator of hyperglycaemia and glucose control in clinical and epidemiological studies--cross-sectional and longitudinal experience from the AMORIS cohort. *PLoS One.* 2014;9(10):e111463.
251. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):169-176.
252. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab.* 2011;37(3):179-188.
253. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:158.
254. Patarrão RS, Lutt WW, Macedo MP. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2014;9(1):65-73.

255. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
256. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alaghband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet*. 1995;346(8967):120-121.
257. Wang W, Lee ET, Howard BV, Fabsitz RR, Devereux RB, Welty TK. Fasting plasma glucose and hemoglobin A1c in identifying and predicting diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):363-368.
258. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S55-60.
259. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Curr Diab Rep*. 2009;9(3):193-199.
260. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130-1139.
261. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-759.
262. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.
263. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S42-S46.
264. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
265. American Diabetes A. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38-S50.
266. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-S85.

267. American Diabetes A. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S65-S72.
268. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S88-S103.
269. American Diabetes A. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86-S104.
270. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S196-S200.
271. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med*. 2017;130(6S):S40-S50.
272. Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes - A review of the Epidemiology and Outcomes. *Card Fail Rev*. 2015;1(1):8-10.
273. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med*. 2003;114(4):271-275.
274. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*. 1997;23(3):213-218.
275. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(16):1368-1375.
276. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009;32(5):915-920.

277. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, Krum H, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):909-915.
278. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
279. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol.* 2014;6(7):517-530.
280. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2261-2266.
281. Kitamura N, Takahashi Y, Yamadate S, Asai S. Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:26.
282. White M, Lepage S, Lavoie J, De Denus S, Leblanc MH, Gossard D, et al. Effects of combined candesartan and ACE inhibitors on BNP, markers of inflammation and oxidative stress, and glucose regulation in patients with symptomatic heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(2):86-94.
283. Rafacho A, Ortsater H, Nadal A, Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol.* 2014;223(3):R49-62.
284. Ukena C, Dobre D, Mahfoud F, Kindermann I, Lamiral Z, Tala S, et al. Hypo- and hyperglycemia predict outcome in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: data from EPHEsus. *J Card Fail.* 2012;18(6):439-445.
285. van Deursen VM, Damman K, van der Meer P, Wijkstra PJ, Luijckx GJ, van Beek A, et al. Co-morbidities in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014;19(2):163-172.
286. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an

- analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1699-1704.
287. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42551.
288. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3339-3345.
289. Nielsen SE, Persson F, Frandsen E, Sugaya T, Hess G, Zdunek D, et al. Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabet Med*. 2012;29(8):e184-190.
290. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(8):621-636.
291. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839-845.
292. Chen W, Li F, He C, Zhu Y, Tan W. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2014;183(2):283-291.
293. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(2):106-109.
294. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res*. 2010;42(6):435-439.
295. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, Ortiz EH, Castillo CR, Artigas RA, et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens*. 2007;25(10):2125-2130.
296. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids*. 2014;91:54-60.

297. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(1):59-70.
298. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-188.
299. Garg R, Rao AD, Baimas-George M, Hurwitz S, Foster C, Shah RV, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64(1):236-242.
300. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(6):319-330.
301. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2641-2650.
302. Momeni A, Behradmanesh MS, Kheiri S, Karami Horestani M. Evaluation of spironolactone plus hydrochlorothiazide in reducing proteinuria in type 2 diabetic nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(1):113-118.
303. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2214-2217.
304. American Diabetes A. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S105-S118.
305. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S201-S209.
306. Garg R, Kneen L, Williams GH, Adler GK. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist on insulin resistance and endothelial function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(3):268-272.
307. Kanchan V, Pawan K, Sudhir V, Harpreet Singh K. Effect of low-dose mineralocorticoid receptor antagonists on metabolic profile and endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2016;42(1):65-68.

308. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):106-113.
309. Moreno LE, Bonnell A, Neher JO, Safranek S. Clinical Inquiry: What therapies alleviate symptoms of polycystic ovary syndrome? *J Fam Pract*. 2015;64(4):247-249.
310. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia*. 2009;13(2):90-92.
311. Glintborg D, Andersen M. Medical comorbidity in polycystic ovary syndrome with special focus on cardiometabolic, autoimmune, hepatic and cancer diseases: an updated review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(6):390-396.
312. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):37.
313. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30(3):471-478.
314. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, dos Reis RM, de Sa MF, et al. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2012;86(3):268-275.
315. Zhao JV, Xu L, Lin SL, Schooling CM. Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(8):671-682.
316. Korol S, Mottet F, Perreault S, Baker WL, White M, de Denus S. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8719.
317. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS, Polymerou V, Katsinelos P. Effects of combined low-dose spironolactone plus vitamin E vs vitamin E monotherapy on insulin resistance, non-invasive indices of steatosis and fibrosis, and adipokine levels in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1805-1809.

318. Polyzos SA, Kountouras J, Zafeiriadou E, Patsiaoura K, Katsiki E, Deretzi G, et al. Effect of spironolactone and vitamin E on serum metabolic parameters and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):498-503.
319. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2341-2353.
320. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation.* 2006;114(17):1829-1837.
321. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol.* 2014;220(3):R37-55.
322. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes.* 2012;61(9):2369-2374.
323. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(4):713-719.
324. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, Yamamoto K, Hisatome I, Anker SD, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):398-403.
325. Iannello S, Milazzo P, Belfiore F. Animal and human tissue Na,K-ATPase in obesity and diabetes: A new proposed enzyme regulation. *Am J Med Sci.* 2007;333(1):1-9.
326. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Kober L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(5-6):545-549.
327. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1).

328. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-2293.
329. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005.
330. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-1385.
331. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821-826.
332. Grodzinsky A, Arnold SV, Jacob D, Draznin B, Kosiborod M. The Impact of Cardiovascular Drugs on Diabetes: A Review. *Endocr Pract*. 2017;23(3):363-371.
333. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007.
334. Fujimura N, Noma K, Hata T, Soga J, Hidaka T, Idei N, et al. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits Rho-associated kinase activity in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(2):289-297.
335. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(2):132-139.
336. Schwab M, Schaeffeler E. Pharmacogenomics: a key component of personalized therapy. *Genome Med*. 2012;4(11):93.

337. Mottet F, Vardeny O, de Denus S. Pharmacogenomics of heart failure: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016;17(16):1817-1858.
338. Cook CS, Berry LM, Kim DH, Burton EG, Hribar JD, Zhang L. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(12):1344-1351.
339. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of Cytochrome P450 3A4: Recent Progress Toward the "Missing Heritability" Problem. *Front Genet*. 2013;4:12.
340. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14(5):298-313.
341. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(2):414.
342. Korol S, White M, O'Meara E, Tournoux F, Racine N, Ducharme A, et al. A comparison of the effects of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with glucose intolerance or type II diabetes: A randomized controlled double-blind trial. *Am Heart J*. 2018;204:190-195.
343. Bloch MJ, Basile JN. Spironolactone is more effective than eplerenone at lowering blood pressure in patients with primary aldosteronism. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(8):629-631.
344. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF, Jr., Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011;29(5):980-990.
345. Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, Renfro KY, Calhoun DA. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation*. 2004;109(23):2857-2861.
346. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(6):594-597.

347. Macdonald JE, Kennedy N, Struthers AD. Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity, and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment. *Heart*. 2004;90(7):765-770.
348. Abiose AK, Mansoor GA, Barry M, Soucier R, Nair CK, Hager D. Effect of spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1564-1566.
349. Studen KB, Sebestjen M, Pfeifer M, Prezelj J. Influence of spironolactone treatment on endothelial function in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):389-395.
350. Maron BA, Leopold JA. Mineralocorticoid receptor antagonists and endothelial function. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(9):963-969.
351. Joffe HV, Kwong RY, Gerhard-Herman MD, Rice C, Feldman K, Adler GK. Beneficial effects of eplerenone versus hydrochlorothiazide on coronary circulatory function in patients with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2552-2558.
352. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S314-321.
353. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med*. 2012;125(8):817-825.
354. Yang J, Young MJ. Mineralocorticoid receptor antagonists-pharmacodynamics and pharmacokinetic differences. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;27:78-85.
355. Michea L, Delpiano AM, Hitschfeld C, Lobos L, Lavandero S, Marusic ET. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na⁺/H⁺ exchanger, intracellular Ca²⁺ levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology*. 2005;146(3):973-980.
356. Bauersachs J. The ARTS of third-generation mineralocorticoid receptor antagonists: achieving cardiovascular benefit with minimized renal side effects? *Eur Heart J*. 2013;34(31):2426-2428.

357. Kaufman DW. Field Studies. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, eds. *Pharmacoepidemiology*. 5th Edition ed.: John Wiley & Sons, Ltd.; 2012.
358. Wise L. Risks and benefits of (pharmaco)epidemiology. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(3):95-102.
359. Lund LH, Oldgren J, James S. Registry-Based Pragmatic Trials in Heart Failure: Current Experience and Future Directions. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(2):59-70.
360. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials--a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):312-316.
361. Shomali M. Diabetes treatment in 2025: can scientific advances keep pace with prevalence? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(5):163-173.
362. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-340.
363. Guglin M. Sacubitril/valsartan in PARADIGM-HF. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):494-495.
364. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;105(1):29-35.
365. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-1658.
366. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):43-53.
367. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
368. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
369. Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A

- comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;240:414-421.
370. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):69-77.
371. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(5):500-508.
372. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018;71(5):471-476.
373. McDonald MA, Ashley EA, Fedak PWM, Hawkins N, Januzzi JL, McMurray JJV, et al. Mind the Gap: Current Challenges and Future State of Heart Failure Care. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1434-1449.
374. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.

Annexe 1 Autres biomarqueurs de contrôle de glucose

Tableau XIV. Biomarqueurs de l'homéostasie du glucose^{5, 11, 230, 236, 241-256}

Biomarqueurs	Description
Clamp euglycémique hyperinsulinémique	Test de référence (gold standard) pour la sensibilité à l'insuline. Une infusion de hautes doses d'insuline supprime la production hépatique de glucose, et une infusion continue de glucose est effectuée et ajustée dans le temps pour maintenir les concentrations glycémiques à un niveau basal. Une fois ayant atteint un état d'équilibre, le taux de glucose infusé est égal au taux de clairance de glucose (métabolisme du glucose, M), qui indique la quantité de glucose exogène pour compenser l'hyperinsulinémie. On peut quantifier la capacité des tissus, et ainsi, la sensibilité, à capturer le glucose. Méthode compliquée et infusion d'insuline IV et échantillons sanguins fréquents.
Glucose plasmatique à jeun	Fait partie des tests diagnostiques standards de diabète depuis très longtemps. Par contre, les concentrations de glucose à jeun de chaque individu ont des fluctuations biologiques, et la mesure de glucose indique plutôt l'état glycémique du patient pendant une journée ou un moment précis. C'est pour ceci qu'il est nécessaire d'effectuer plusieurs mesures pour établir un diagnostic. Toutefois, il peut être utile de connaître les concentrations de glucose spécifiques à un moment, surtout pour les patients prédiabétiques ou diabétiques.
Test de tolérance au glucose oral	Après 8 à 10 heures à jeun, les concentrations sanguines de glucose sont collectées à 0, 30, 60 et 120 minutes après l'administration orale de 75 g de glucose. Vérifie la tolérance au glucose (et non la résistance à l'insuline).
HbA _{1c}	Dans la circulation, les molécules de glucose s'attachent de manière non-enzymatique et spontanée à l'hémoglobine des érythrocytes, dans l'action nommée la « glycation ». L'augmentation dans les concentrations de glucose plasmatiques cause une élévation dans les quantités d'HbA _{1c} . Les niveaux d'HbA _{1c} représentent les concentrations moyennes de glucose plasmatique sur une durée de 2 à 3 mois, car cette durée est la demi-vie de l'hémoglobine. Ainsi, l'HbA _{1c} est un marqueur de contrôle de glucose à long terme, avec une valeur diagnostique solide. Ce biomarqueur est aussi pratique car sa mesure ne nécessite pas un état à jeun de la part du patient. L'augmentation d'HbA _{1c} corrèle aussi avec les complications du diabète, notamment, les maladies CV. C'est ainsi que l'HbA _{1c} est un marqueur pronostique.

Insuline plasmatique à jeun	Insuline mesurée après une nuit de jeun. Peut détecter la présence de résistance à l'insuline avant le début des symptômes, mais procédure non standardisée.
HOMA-IR	Mesure de la sensibilité à l'insuline. Formule basée sur un modèle de prédiction des concentrations de glucose et d'insuline à jeun à un état d'équilibre. Le modèle considère qu'il existe une boucle de rétroaction entre le foie et les cellules β pancréatiques. La résistance à l'insuline est caractérisée par une diminution de l'effet suppressif de l'insuline sur la production hépatique de glucose. $\text{HOMA-IR} = [\text{glucose (mmol/L)} \times \text{insuline } (\mu\text{U/mL})] / 22.5.$ La constante de 22.5, facteur de normalisation, est le produit des niveaux normaux de glucose (4.5 mmol/L) et d'insuline (5 $\mu\text{U/mL}$). Méthode simple et indique les niveaux de glucose et insuline à jeun en état d'équilibre.
HOMA-%B	Basée aussi sur le modèle HOMA, mesure la fonction des cellules β pancréatiques. $\text{HOMA-}\beta\text{cell (\%)} = (20 \times \text{insuline à jeun } [\mu\text{U/mL}]) / (\text{glucose à jeun } [\text{mmol/L}] - 3.5).$
FIRI	$\text{FIRI} = (\text{glucose à jeun} \times \text{insuline à jeun}) / 25.$ La constante 25 est un facteur de normalisation, dérivé du produit de glucose (5 mmol/L) et d'insuline (5 mU/L). Ces valeurs de glucose et d'insuline sont des valeurs de référence. La formule était dérivée car le ratio glucose/insuline, sans constante de normalisation, peut masquer les anomalies chez les patients qui ont une augmentation simultanée du glucose et de l'insuline.
QUICKI	$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{insuline } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{glucose mg/dL})].$ Ressemble à HOMA, mais suit une transformation logarithmique. Étant donné que les concentrations à jeun de l'insuline ne sont pas normalement distribuées, la transformation logarithmique améliore la corrélation linéaire entre QUICKI et le clamp hyperinsulinémique-euglycémique. Les niveaux de QUICKI sont diminués chez les patients diabétiques. Indice précis et non invasif de sensibilité à l'insuline, mais variation de laboratoire.
Produit glucose \times insuline	Indice de sensibilité à l'insuline corporelle. Plus les niveaux de glucose et insuline augmentent, plus la résistance à l'insuline est sévère, car les tissus répondent moins à l'insuline.
Indice insulino-génique	Indice insulino-génique = $\delta\text{insuline (0-30min)} / \delta\text{glucose (0-30min)}$. Il est dérivé du test de tolérance au glucose oral. Indice de la fonction des cellules β . Mesure la première phase de réponse d'insuline suite à une charge de glucose, mais non validée partout.

Indice de sensibilité à l'insuline avec glucose oral	Le test de tolérance au glucose oral est combiné avec la mesure de concentrations d'insuline. Les concentrations de glucose et d'insuline sont mesurées à des intervalles après l'administration de 75 g de glucose. Les intervalles peuvent être à 0, 2, et 3 heures après l'administration de glucose, ou à 0, 1.5, et 2 heures après l'administration.
Insuline immunoréactive à jeun	Insuline mesurée via des méthodes immunochimiques, représentant la fraction libre et biologiquement active de l'insuline sanguine totale.
Cortisol	Hormone catabolique qui stimule la gluconéogenèse, la protéolyse, et la lipolyse. Ainsi, le cortisol mobilise les substrats énergétiques de glucose, acides gras libres, et acides aminés. Des niveaux augmentés de cortisol sont associés avec une diminution dans la sécrétion d'insuline et des niveaux élevés de glucose. Le cortisol a un cycle diurnal, où ses concentrations augmentent au réveil, atteignent un pic dans les 30 minutes suivant le réveil, et déclinent par la suite.
Adiponectine	Protéine qui augmente la sensibilité à l'insuline : diminue la production hépatique de glucose, augmente la recapture de glucose et oxydation d'acides gras dans le muscle squelettique. Ses niveaux sont diminués en obésité et corrént inversement avec la résistance à l'insuline.
Peptide C	Comme l'insuline, le peptide C est produit à partir de la proinsuline. Le peptide C est produit et sécrété en même temps que l'insuline en concentrations équimolaires. Sa demi-vie (20-30 minutes) est plus longue que celle de l'insuline (3-5 minutes). En cas d'administration thérapeutique d'insuline, le test d'insuline ne différencie pas entre l'insuline endogène ou exogène. Aussi, étant donné que l'insuline est hautement métabolisée par le foie, les concentrations circulantes d'insuline ne reflètent pas nécessairement la fonction sécrétrice d'insuline des cellules β pancréatiques. Cette fonction peut être bien mesurée par le peptide C.
Fructosamine	La fructosamine, une cétoamine, est le produit de la glycation de fructose à des protéines sériques. Étant donné que la protéine sérique la plus abondante est l'albumine, la mesure de fructosamine est surtout une mesure d'albumine glyquée, mais peut aussi inclure des lipoprotéines et des globulines glyquées. Elle reflète les concentrations moyennes de glucose plasmatique sur une durée de 1 à 3 semaines. Peu utilisée, mais ses niveaux corrént avec ceux du glucose et de l'HbA _{1c} .

CV: cardiovasculaire; FIRI: indice de résistance à l'insuline à jeun (*fasting insulin resistance index*); HbA_{1c}: hémoglobine glyquée; HOMA-%B: indice de la fonction des cellules β (*homeostasis model assessment of β -cell function*); HOMA-IR: indice d'homéostasie de résistance à l'insuline (*homeostasis model assessment of insulin resistance*); IV: intraveineux; QUICKI: indice quantitatif de la sensibilité à l'insuline (*quantitative insulin sensitivity check index*)

Annexe 2 Documents supplémentaires du manuscrit n° 1 (Revue systématique et méta-analyse)

Supplemental Digital Content. Table illustrating limits of each study.

Table 10. Study limits

Article author	Limits
Clore J.N. [15]	No randomization or blinding reported Small sample size Short duration of treatment (follow-up) Unusual treatment regimen (100 mg spironolactone every 6 hours – high daily dose of 400 mg) Comparator glucocorticoid Administration of other substances: ACTH, cortisol HbA1c or onset of diabetes not measured
Krug W. [16]	No control group Small sample size Short duration of treatment period (follow-up) HbA1c or onset of diabetes not measured
Scherstén B. [17]	High doses HbA1c or onset of diabetes not measured
Plouin PF. [18]	HbA1c or onset of diabetes not measured
Raheja P. [19]	Single-blind, not double blind Small sample size Comparator chlorthalidone: known to have a negative effect on glycemia HbA1c or onset of diabetes not measured
Menon D.V. [20]	Single-blind, not double-blind Small sample size Comparator chlorthalidone: known to have a negative effect on glycemia HbA1c or onset of diabetes not measured
Ames R.P. [21]	No blinding Small sample size Comparators chlorthalidone and hydrochlorothiazide: known to have a negative effect on glycemia Not a fixed dose of spironolactone based on medical guidelines (dose was equal to the dose of chlorthalidone that the patient was taking previously) HbA1c or onset of diabetes not measured
Yutaka M. [22]	Uncertain blinding Trichlormethiazide comparator: known to have a negative effect on glycemia Unusual drug regimen (3 days/week for 6 months)

	Statistical differences between the two groups regarding age, triglycerides, home blood pressure, and urinary albumin excretion at baseline
Schrijver G. [23]	HCTZ comparator: known to have a negative effect on glycemia High dose of spironolactone (100-400 mg/day) HbA1c or onset of diabetes not measured
Falch D.K. [24]	No control group Small sample size HbA1c not measured at baseline (only at 6 and 12 months) Fasting state for laboratory measurements uncertain for certain patients High dose of spironolactone
Jeunemaitre X. [25]	Observational Hydrochlorothiazide, amiloride, cyclothiazide, triamterene comparators: known to have a negative effect on glycemia HbA1c or onset of diabetes not measured
Jeunemaitre X. [26]	No control Observational HbA1c or onset of diabetes not measured
Chapman N. [27]	Observational (substudy) of an open-label RCT In original RCT not part of randomized study drug In observational study: no comparator SPIRO prescribed as fourth line antihypertensive agent (immortal time bias) 40% patients had diabetes Authors note that effect on glycemia may indicate a natural increase in glucose among elderly hypertensive patients
McMurray E.M. [28]	Small sample size HbA1c or onset of diabetes not measured
Yano Y. [29]	No control group Small sample size HbA1c or onset of diabetes not measured
Sato A. [30]	Open label No control group
Garg R. [31]	Small sample size HbA1c or onset of diabetes not measured Patients not divided into those with and without glucose intolerance
Lovejoy JC. [32]	Small sample size HbA1c or onset of diabetes not measured
Kosmala W. [33]	HbA1c or onset of diabetes not measured
Costa M.B. [34]	No randomization and no crossover (sequential: washout, then all patients placed on spironolactone, then all patients placed on placebo) Small sample size
Lovisi J.C.M. [35]	No control group Small sample size Difficult to interpret: non-significant small differences; not everything from table mentioned in text HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Kanchan V. [36]	P-values not provided for all inter-group comparisons (mention in text that no effect on markers of glucose control)

	Both SPIRO and EPLE given same dose of 25 mg/d (not take into account the fact that EPLE has 50% potency of SPIRO) HbA1c or onset of diabetes not measured Unbalanced gender ratio between groups
Hwang M.H. [37]	Very small sample size Not clear if comparisons were made between placebo and eplerenone for HOMA-IR, or if authors only evaluated the change in HOMA-IR during the treatment period with eplerenone Higher dose of eplerenone (100 mg) HbA1c or onset of diabetes not measured
Derosa G. [38]	No randomization: canrenone given to hypertensive patients, while non-hypertensive patients were given placebo (comparator groups with different characteristics) HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Derosa G. [39]	No randomization: canrenone give to hypertensive patients, while non-hypertensive patients were given placebo (comparator groups with different characteristics) HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Swaminithan K. [40]	Loss to follow-up: 12 out of 50 patients
Davies J.I. [41]	-
Nielsen S.E. [42]	No washout period in crossover study with average duration of treatment Small sample size
Rossing K. [43]	Small sample size
Schjoedt K.J. [44]	No washout period in crossover study with average duration of treatment Small sample size
van den Meiracker A.H. [45]	P-value between groups not provided
Oxlund C.S. [46]	-
Schjoedt K.J. [47]	No washout period in crossover study with average duration of treatment (possible carryover effect) Small sample size
Takebayashi K. [48]	Similar patients to Matsumoto: overlap with the later additional study of Matsumoto Blinding not reported Comparator amlodipine Antihypertensive agent doxazosin more widely prescribed in the spironolactone group
Matsumoto S. [49]	Similar patients to Takebayashi: overlap with the patients of the original study by Takebayashi Blinding not reported No numeric values reported for changes in amlodipine group (only stated in text that no significant change) or the comparison between the groups (p-value not give)
Mehdi U.F. [50]	Lower baseline fasting glucose in SPIRO group: difference in important baseline characteristic between the groups High dropout rate/death rate/loss to follow-up (26 out of 81 patients): not sufficiently powered even for primary endpoint albumin to creatinine ratio
Garg R. [51]	Run-in period to achieve HbA1c level

	Comparator HCTZ: known to exert a negative effect on glycemia (although there was a placebo arm, spironolactone was compared only to HCTZ or HCTZ+placebo – not placebo alone)
Momeni A. [52]	Comparator HCTZ: known to exert a negative effect on glycemia
Viswanathan V. [53]	Open-label 36 out of 180 patients lost to follow-up: not sufficiently powered for primary outcome (hematocrit), so authors had not included possible dropout rate in their sample size calculation Background rosiglitazone (antidiabetic medication) and amiloride
Karalliedde J. [54]	Open-label Short duration of treatment (one week) Previous treatment with rosiglitazone (antidiabetic medication) run in period Comparators HCTZ and furosemide: known to exert a negative effect on glycemia
Davidson M.B. [55]	No randomization or control group (initial observational period, followed by a treatment period, and, finally, another observational period for all patients – according to authors “each participant acting as his or her own control”) Open-label Small sample size HbA1c only measured at baseline
Epstein M. [56]	28 patients withdrew (3 due to protocol violation): unable to assess if study was sufficiently powered
Joffe H.V. [57]	Potential carryover of medication across treatment periods, although a formal statistical test for carryover was not significant (according to authors) Small sample size Hypoglycemic agents adjusted in order to achieve target glucose levels Comparator HCTZ: known to have a negative effect on glycemia
Karashima S. [58]	Blinding not mentioned Comparator HCTZ known to have a harmful effect on glucose control Amlodipine added after 2 months to patients with uncontrolled hypertension (potential unbalanced effect on glucose) No measure of risk of diabetes
Fogari R. [59]	Blinding uncertain Comparator HCTZ: known to have a negative effect on glycemia Authors mention that trial not registered in a clinical trial registry
Ogino K. [60]	Authors had labeled their study “placebo-controlled”; however, there was no placebo group Small sample size Comparator furosemide: known to have a negative effect on glycemia HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Preiss D. [61]	Substudy (observational) Post-hoc analyses of a trial program (CHARM RCT) in which SPIRO not study drug and predictors of diabetes not primary endpoint Spironolactone not defined as potential predictor of diabetes at priori in the substudy

	<p>Difficult interpretation as not significant in all models (significant in the univariate logistic regression model but non-significant in multiple logistic regression model)</p> <p>Non-controlled conditions for diagnosis of diabetes at baseline or during study – diabetes may have been under-diagnosed</p>
Preiss D. [62]	<p>Substudy (observational) – post hoc analyses</p> <p>Numbers of participants that developed diabetes relatively small: limited statistical power to detect a modest effect of eplerenone on new-onset diabetes</p>
Ukena C. [63]	<p>Substudy (observational) – post hoc analyses</p> <p>Not sufficiently powered to assess effect on glucose concentrations on eplerenone outcomes</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Yamaji M. [64]	<p>Blinding not mentioned</p> <p>Absolute changes in plasma adiponectin, HbA1c and cortisol levels small and within normal range (but may be clinically significant for HF patients)</p>
Ganie M.A. [65]	<p>Open-label</p> <p>Metformin used as comparator or in combination with SPIRO (antidiabetic drug so certainly has effects on glycemia)</p> <p>169 out of 198 women completed the study (impact on power not discussed)</p>
Vieira C.S. [66]	<p>Open-label</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Mazza A. [67]	<p>Blinding not mentioned</p> <p>Metformin used as comparator or in combination with SPIRO (antidiabetic drug)</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Kebapcilar L. [68]	<p>Blinding not mentioned</p> <p>Small portion of women on spironolactone: although 48 women included, only 12 were treated with spironolactone</p> <p>No direct comparison between groups</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Diri H. [69]	<p>Blinding not stated (with the exception of blinding of the physician who evaluated the Ferriman-Gallway score); no mention of use of placebo in the monotherapy group in order to be able to preserve blinding</p> <p>Comparator combination SPIRO with metformin: anti-diabetic drug known to improve glucose control</p> <p>High dose of SPIRO</p> <p>Initially, a large number of patients were enrolled, but a significant amount were lost to follow-up or did not comply with instruction (had epilation procedures during the study): sample size to detect differences is therefore questionable</p> <p>HbA1c or onset diabetes not evaluated</p>
Kebapcilar L. [70]	<p>Blinding not mentioned</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p> <p>Comparison between groups not performed (p-value not given)</p>
Meyer C. [71]	<p>Open-label</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>

Studen K.B. [72]	No control group with PCOS patients HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Nakhjavani M. [73]	No control group Small sample size HbA1c or onset of diabetes not evaluated High drop-out rate (26 out of 53 lost to follow-up): impact on power not assessed
Shoupe D. [74]	No control group with PCOS Small sample size Short duration of follow-up HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Zulian E. [75]	No control group Small sample size HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Moggetti P. [76]	Non-randomized as different medication prescribed based on patients' symptoms: perhaps groups were not comparable due to different baseline characteristics and state of health Comparators flutamide and buserlin HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Wild R.A. [77]	Non-randomized: different medication prescribed based on patients' contraceptive needs: perhaps not quite comparable Sample size: 12 out of 51 patients on spironolactone and impact on power not provided Comparator oral contraceptive High dose spironolactone HbA1c or onset of diabetes not evaluated
Kulshreshta B. [78]	Observational (retrospective) Metformin (antidiabetic medication) used as comparator HbA1c or onset of diabetes not evaluated Groups not strictly comparable in terms of body weight and phenotype (patients on metformin were more obese and a greater proportion of them had glucose intolerance) probably due to physician bias (selective prescription bias) No direct comparison between groups (p-value not given)
Sindelka G. [79]	Non-randomized: pharmacological treatment with SPIRO for patients with idiopathic hyperaldosteronism and adrenalectomy for patients with aldosterone producing adenoma Perhaps not comparable patient groups (different BMI in surgical versus pharmacological group, but BMI and age-matched controls used) Very small sample size
Strauch B. [80]	Non-randomized: pharmacological treatment with SPIRO for patients with idiopathic hyperaldosteronism and adrenalectomy for patients with aldosterone producing adenoma 3 out of 11 patients in spironolactone group also treated with HCTZ Perhaps not comparable patient groups (also mentioned that higher BMI in patients with idiopathic hyperaldosteronism) Small sample size HbA1c or onset of diabetes not evaluated

Catena C. [81]	<p>Non-randomized: pharmacological treatment with SPIRO for patients with idiopathic hyperaldosteronism and adrenalectomy for patients with aldosterone producing adenoma</p> <p>Small sample size</p> <p>Background antihypertensive therapy: slightly different percentages of medication in each group</p> <p>Highly variable doses of spironolactone (50-300 mg)</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Mosso L.M. [82]	<p>Non interventional, cross-sectional</p> <p>Small sample size</p> <p>Dose increased until plasma renin activity and blood pressure normalized (different doses for different patients)</p> <p>Patients treated with spironolactone (19) not compared directly to those not treated with the drug</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p> <p>35 out of 65 eligible patients due to missing data (power not mentioned)</p>
Hosoya K. [83]	<p>Blinding not reported</p> <p>Small sample size</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Michea L. [84]	<p>Uncertain blinding (uncertain if double blind)</p> <p>Very small sample size</p> <p>Short duration of treatment of spironolactone</p> <p>Unusual treatment regimen (3 times a week)</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>
Arase Y. [85]	<p>Observational (retrospective cohort)</p> <p>Comparator losartan: ARBs known to have a positive effect on glycemia</p>
Polyzos S.A. [86]	<p>Blinding not reported for patients or investigators (only pathologists)</p> <p>Preliminary results of a study</p> <p>Small sample size</p> <p>HbA1c or onset of diabetes not evaluated</p>

Annexe 3 Documents supplémentaires du manuscrit n° 2 (Étude pharmacoépidémiologique)

Supplemental Material

Supplemental methods

Data

The present study is based on databases from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), which manages public health services in the Province of Quebec, Canada. The RAMQ data relate to demographics, medical and pharmaceutical services. Demographics include age, gender, postal code and month-year of death. Medical services data comprise claims for hospitalized and ambulatory patients, including all performed procedures and diagnoses. Diagnoses are coded using the International Classification of Disease, 9th and 10th Edition (ICD-9 and ICD-10).^{1,2} Procedures are coded using the Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical Procedures.¹ Demographics and medical services data are available for all Quebec residents. Pharmaceutical services include data on drug prescriptions filled by ambulatory patients: drug name, dosage, quantity, date and duration. This dataset encompasses Quebec residents covered by the public drug insurance plan, which is about 43% of the Quebec population including: 97% of all adults aged 65 and over, all welfare recipients, and all individuals not covered by private drug insurance plans. The RAMQ databases have been validated for use in pharmacoepidemiologic studies.^{3,4}

In hospital-deaths were recorded in the MED-ECHO database and those that occurred either in or out of the hospital were recorded in the RAMQ database.

Data on use of spironolactone

Exposure to spironolactone was assessed with different parameters: starting dose, mean dose, and the proportion of patients categorized into specific dose ranges. Calculations were made on the percentage of days during which a patient was covered by a spironolactone prescription throughout the year after the discharge date or until death (if the patient died within that year).

This assessment allowed us to quantify the patients' adherence.⁵ Adherence $\geq 80\%$ was defined as "high adherence."

Supplemental references

1. Implementation of the international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision (icd-10). *Epidemiological bulletin*. 1997;18:1-4
2. Hughes C. Icd-9 update 2011: Approaching the change to icd-10. *Family practice management*. 2010;17:15-16
3. Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47:731-737
4. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in quebec. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48:999-1009
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005;353:487-497. doi: 10.1056/NEJMra050100.

Table 1: Characteristics of spironolactone exposure among users, at initiation and during follow-up

	Spironolactone
Patients (N)	769
Time to initiation to spironolactone after the entry into the cohort	
Median (Q1 - Q3) (days)	18 (0 - 212)
≤ 3 months	65%
> 3 months and ≤ 6 months	8%
> 6 months and ≤ 9 months	5%
> 9 months and ≤ 12 months	6%
> 12 months and ≤ 15months	5%
> 15 months and ≤ 18 months	4%
> 18 months and ≤ 21 months	4%
> 21 months and ≤ 24 months	3%
Dose used	
Mean of initial dose (mg) (mean ± SD)	28.7 ± 20.9
Mean of dose at 3-month of follow-up (mg) (mean ± SD)	27.1 ± 18.2
Mean of dose at 6-month of follow-up (mg) (mean ± SD)	26.6 ± 18.3
Mean of dose at 12-month of follow-up (mg) (mean ± SD)	24.4 ± 14.7
At the time of initiation, proportion of patients with daily dose	
Dose < 12.5 mg	1%
Dose equal 12.5 mg	22%
Dose 12.5 mg < DD < 25 mg	3%
Dose equal 25 mg	56%
Dose 25 mg < dose < 50 mg	1%
Dose equal 50 mg	11%
Dose 50 mg < dose < 100 mg	1%
Dose equal 100 mg	4%

Dose \geq 100 mg	0.3%
Medication adherence	
Mean possession ratio (MPR) within the year following the initiation (mean \pm SD), %	77 \pm 32
Proportion of patients with MPR \geq 80%	66%

Table 2. Profile of number of claims during the first year of exposure

Profile of number of claims during the first year of exposure	
Median claims filled within the year following the initiation (per patient) (N)	12
Mean claims filled within the 1-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	2.3 (1.3)
Mean claims filled within the 2-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.4 (1.4)
Mean claims filled within the 3-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.4 (1.5)
Mean claims filled within the 4-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.3 (1.3)
Mean claims filled within the 5-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.2 (1.4)
Mean claims filled within the 6-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.2 (1.5)
Mean claims filled within the 7-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.1 (1.3)
Mean claims filled within the 8-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.1 (1.4)
Mean claims filled within the 9-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.1 (1.4)
Mean claims filled within the 10-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.0 (1.3)
Mean claims filled within the 11-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.0 (1.4)
Mean claims filled within the 12-month following the initiation (per patient) (\pm SD)	1.0 (1.4)

Table 3. Cohort of patients matched with the PS (1 user matched up to 3 non-users) according to the use in the first 24 months following HF hospital discharge versus non-users of spironolactone

Cohort	Full Cohort			Propensity matched cohort		
	Users of spironolactone (N=769)	Matched non-users of spir. (N=2,205)	Absolute Standardized difference	Spironolactone (N= 723)	No spironolactone (N=1,430)	Absolute Standardized difference
Mean age (years)	79 ± 7	81 ± 8	0.28	79 ± 7	81 ± 7	0.29
Men (%)	54%	45%	0.17	53%	47%	0.10
Diagnosis identified during HF hospitalization and in the year prior to the index date (%) (Med-Echo and RAMQ)						
Ischemic heart disease, excepted MI	42%	40%	0.05	42%	42%	0.01
Myocardial infarction	24%	21%	0.08	24%	23%	0.04
Percutaneous coronary intervention	2%	2%	0.04	2%	2%	0.02
Coronary artery bypass grafting	1%	1%	0.06	1%	1%	0.05
Hypertension	42%	46%	0.09	42%	46%	0.06
Atrial fibrillation	47%	38%	0.18	46%	42%	0.08
Ventricular dysrhythmia	4%	2%	0.11	3%	2%	0.06
Valvular heart disease	34%	29%	0.11	33%	32%	0.03
Idiopathic cardiomyopathy	13%	6%	0.23	11%	7%	0.13
Implantable cardioverter-defibrillator	0.8%	0.1%	0.10	0.3%	0.1%	0.03
Pacemaker, biventricular	3%	1%	0.10	2%	2%	0.04
Cerebrovascular disease	9%	9%	0.01	9%	9%	0.01
Dyslipidemia	22%	19%	0.07	22%	21%	0.04
Liver disease	3%	1%	0.16	2%	1%	0.12
COPD/ asthma	33%	34%	0.02	33%	33%	0.01
Pulmonary edema	23%	14%	0.24	22%	17%	0.12
Pulmonary hypertension	12%	7%	0.15	11%	9%	0.08
Peripheral vascular disease	16%	16%	0.00	16%	15%	0.02

Chronic renal failure	28%	26%	0.05	27%	26%	0.01
Acute renal failure	7%	8%	0.03	7%	8%	0.02
Dialysis	0.1%	2%	0.17	0.1%	0.1%	0.02
Anemia	5%	6%	0.06	5%	5%	0.02
Depression	4%	4%	0.04	4%	4%	0.02
Thyroid disease	20%	21%	0.02	20%	21%	0.01
Rheumatic disease	5%	5%	0.00	5%	5%	0.00
Malignancy	9%	9%	0.00	9%	9%	0.01
Dispensing within the 3 months preceding the index date						
β-blockers	56%	47%	0.18	55%	53%	0.05
ACE inhibitors	67%	54%	0.27	66%	63%	0.06
Angiotensin II receptor blocker	20%	15%	0.13	19%	17%	0.07
Loop diuretics	98%	75%	0.70	97%	97%	0.02
Thiazides and related	15%	11%	0.10	14%	10%	0.12
Digoxin	45%	29%	0.34	43%	37%	0.13
Hydralazine	3%	2%	0.10	3%	2%	0.05
Nitrate	53%	41%	0.24	52%	50%	0.05
Amlodipine	20%	21%	0.04	20%	21%	0.03
Other calcium channel blockers	20%	22%	0.03	20%	21%	0.01
Anti-arrhythmic (Amiodarone or Propafenone)	18%	10%	0.25	17%	12%	0.13
Warfarin	49%	32%	0.37	48%	40%	0.16
Anti-platelets (Clopidrogel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor)	9%	8%	0.03	9%	9%	0.00
Low dose ASA	30%	31%	0.01	31%	32%	0.02
Statin	40%	33%	0.05	40%	36%	0.08
Intervention during hospitalisation (%)						
Cardiac catheterism	2%	1%	0.09	2%	1%	0.05
Coronary angiography	9%	7%	0.07	9%	7%	0.07
Data on hospitalization						
Mean hospital length of stay (days)	9	8	0.15	9	8	0.09

Dispensing within the 3 months following the index date (%)						
β-blockers	54%	49%	0.10	53%	51%	0.04
ACE inhibitors	59%	56%	0.06	59%	60%	0.02
Angiotensin II receptor blocker	17%	15%	0.04	17%	15%	0.05
Loop diuretics	96%	84%	0.40	95%	96%	0.02
Thiazides and related	4%	6%	0.11	4%	4%	0.03
Digoxin	41%	30%	0.23	40%	36%	0.09
Hydralazine	4%	2%	0.11	3%	3%	0.08
Nitrate	44%	42%	0.04	44%	45%	0.02
Amlodipine	15%	20%	0.14	15%	18%	0.07
Other calcium channel blockers	11%	17%	0.17	11%	14%	0.08
Anti-arrhythmic (Amiodarone or Propafenone)	17%	10%	0.20	15%	12%	0.10
Warfarin	46%	33%	0.27	45%	39%	0.12
Anti-platelets (Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor)	8%	8%	0.01	8%	9%	0.03
Low dose ASA	24%	28%	0.10	24%	27%	0.05
Statin	38%	34%	0.10	39%	36%	0.06

Annexe 4 Documents supplémentaires du manuscrit n° 3 (Étude randomisée contrôlée)

Methods

Randomization

A randomization list was created by the Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC). This list was then sent to the research pharmacy of the Montreal Heart Institute, where the pharmacist would dispense the medication to participating centers according to this randomization list. The spironolactone and eplerenone tablets were encapsulated in order to have an identical appearance in terms of colour and shape. The concealment allowed the patients, nurses, investigators and analysts to remain blinded to the treatment allocation. The pharmacist was the only member that was not blinded to this information. Patients would return their study medication bottles so that compliance could be assessed at each visit.

Main exclusion criteria

Main exclusion criteria included: a diagnosis of type I diabetes, treatment with insulin, treatment with a combination of an ARB and an ACE inhibitor or a renin inhibitor, an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73m², serum potassium ≥ 5 mmol/L, hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg), persistent hypertension (systolic > 170 mmHg or diastolic > 100 mmHg despite use of antihypertensive therapy), and decompensated HF characterized by hospitalization or intravenous administration of medication within the past four weeks. Patients already treated with spironolactone or eplerenone were eligible to participate in the study, unless they had a documented intolerance to either one of the MRAs. There was no washout period for these patients when they entered the study in order to minimize the risk of worsening HF and hypokalemia.¹

Biomarker measurements

Biomarkers were measured at the randomization visit (baseline-week 0) and at the end of the study (week 16). In order to counteract the diurnal pattern of cortisol levels, biomarkers were measured between 7:00 and 8:00 AM. Each participant provided 24-hour urine collection prior to the baseline visit (week 0) and the end of study visit (week 16), in order to quantify urinary cortisol. All biomarkers were measured in a central laboratory, with the exception of serum potassium, which was measured in local laboratories.

Glucose and creatinine were measured using respective reagent Flex on the multi-analyzer Dimension Vista 500 (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, DE, USA, formerly Dade Behring Diagnostics). Insulin, cortisol, and NTproBNP were measured by electrochemiluminescence immunoassay using respective reagent assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) on the Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics). HOMA-IR was measured according to the formula: $(glucose \times insulin)/22.5$.² The eGFR was calculated according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.³ Human serum levels of PIIINP were measured using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay kit (ELISA; Cloud-Clone Corp., Houston, TX, USA; Cat # SEA573Hu). Urinary cortisol was measured via selective and sensitive liquid chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS). Human serum levels of adiponectin were measured using the Luminex Performance Assay (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; Cat # LOB1065).

Statistical analyses

Sample size was calculated based on the detection of a between-group difference of 0.3% in changes from baseline to 16 weeks in HbA_{1c}, with a standard deviation of 0.4%, 80% power and a significance level α of 0.05. To account for a 10% drop-out rate, 62 patients were included in the study. Descriptive statistics were used for baseline demographic and clinical characteristics for all randomized patients. Normally distributed variables are presented as mean \pm standard deviation, and non-normally distributed variables are presented as median (lower quartile; upper quartile).

Analyses of covariance (ANCOVA) models, adjusted for baseline measurements, were

performed on the changes from baseline to 16 weeks for all biomarkers. A *per protocol* analysis was chosen. All underlying assumptions for normality, homoscedasticity, outlying values and absence of interaction between the group variable and baseline measurement were checked. Mean and standard deviation are presented for normally distributed biomarkers. For non-normally distributed biomarkers that were log-transformed, median, lower and upper quartiles are presented.

All statistical analyses were two sided at a 5% level of significance and were performed using Statistical Analysis Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Version 9.4.

Supplemental Table 1. Changes in mechanistic and safety biomarkers (*per protocol*)

Variables		Spironolactone [†] Mean ± Std or Median (q1; q3)	Eplerenone [†] Mean ± Std or Median (q1; q3)	*P-value
Mechanistic Biomarkers				
Urinary cortisol (µM)	Baseline	0.055 ± 0.036	0.046±0.020	
	Week 16	0.048 ± 0.024	0.039±0.021	
	Change	-0.007 ± 0.022	-0.007 ±0.016	0.3603
Serum cortisol SI (nmol/L)	Baseline	475.80 ± 119.26	436.67 ±139.81	
	Week 16	467.27 ±97.27	408.70 ±127.51	
	Change	-8.53 ±108.58	-27.96 ±113.60	0.1240
Adiponectin (µg/mL)	Baseline	8.85±6.24	8.52 ±4.13	
	Week 16	8.24 ±5.60	8.25 ±3.72	
	Change	-0.61 ±2.04	-0.27 ±2.52	0.6077
Safety Biomarkers				
Systolic blood pressure (mmHg)	Baseline	111.57±11.85	115.52±15.08	
	Week 16	106.34±12.64	109.11±14.86	
	Change	-5.23±11.55	-6.41±16.10	0.7979
Diastolic blood pressure (mmHg)	Baseline	63.72±9.55	65.88±8.83	
	Week 16	62.01±9.29	62.62±9.16	
	Change	-1.71±7.90	-3.27±8.09	0.7013
Potassium (mmol/L)	Baseline	4.353±0.334	4.433±0.248	
	Week 16	4.280±0.323	4.611±0.447	
	Change	-0.073±0.468	0.178±0.436	0.0034
‡eGFR (mL/min/1.73m ²)	Baseline	68.17 (61.51; 86.62)	69.30 (51.43; 90.35)	
	Week 16	66.85 (50.59; 85.51)	56.73 (44.72; 85.06)	
	Change	-0.27 (-5.49; 3.79)	-5.17 (-9.85; -0.79)	0.0819

*P-Value coming from analysis of covariance (ANCOVA) performed on the change from baseline to 16 weeks and adjusted for baseline measurement.

[†]*Per protocol* analyses performed on all biomarkers: spironolactone (n=30), eplerenone (n=27).

[‡]Log transformation was required since normality assumption was not respected. Hence, median, lower quartile and upper quartile are presented.

Supplemental Table 2. Adverse reactions and serious adverse reactions

Events	Spironolactone (n=32)	Eplerenone (n=30)
Adverse events (n)		
Worsening heart failure	3	1
Angina or increased angina episodes	1	2
Slight fluid overload	0	2
Mild pulmonary overload	0	1
Increased dyspnea	1	2
Increase fatigue	2	1
Dry cough	1	2
Ventricular fibrillation	1	0
Worsening diabetes	0	1
Hyperglycemia	0	2
Hypoglycemia	0	2
Hypotension	0	4
Dizziness	1	3
Hyperkalemia	1	5
Hypokalemia	2	0
Acute renal failure	8	7
Gout	0	1
Anemia	1	0
Worsening asthma	0	1
Bronchitis	1	2
Lower respiratory tract infection	0	1
Pneumonia	0	1
Digestive intolerance	0	1
Gastroenteritis	0	1
Flatulence	1	0
Constipation	0	1
Nausea	1	0
Dorsalgia	0	2
Abdominal pain	0	1
Cephalgia	0	1
Hypothyroidism	0	1
Xerostomia	0	1
Muscular cramps	1	0
Urinary tract infection	1	0
Sprained right ankle	1	0
Cutaneous rash	0	1
Itching	0	1
Common cold	1	0
Flu	0	1
Serious adverse events (n)		
Decompensated heart failure	1	0
Worsening heart failure	0	1
Atypical angina	1	0
Ventricular tachycardia	0	1
Ventricular dysfunction (expected event)	1	0
Syncope	1	0
Stroke	0	1
Defibrillator implantation (expected event)	0	1
CRT-D implantation	1	0
Hemoptysis	0	1
Acute renal failure	0	1
Infected sublingual mass	1	0
Left breast mass	1	0

Colitis	1	0
Death	0	1

References

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341:709-717
2. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World journal of diabetes*. 2010;1:36-47
3. Selistre L, Rabilloud M, Cochat P, de Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Beyerle F, Poli-de-Figueiredo CE, Dubourg L. Comparison of the schwartz and ckd-epi equations for estimating glomerular filtration rate in children, adolescents, and adults: A retrospective cross-sectional study. *PLoS medicine*. 2016;13:e1001979

Annexe 5 Résumé des réalisations pendant les études doctorales

Publications dans des revues avec comités de pairs

Korol S, White M, O'Meara E, Rouleau JL, White-Guay B, Dorais M, Ahmed A, de Denus S, Perreault S. Is there a potential association between spironolactone and the risk of new-onset diabetes in a cohort of older patients with heart failure? *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(6):837-847.

Korol S, White M, O'Meara E, Tournoux F, Racine N, Ducharme A, Rouleau JL, Liskowski M, Mansour A, Jutras M, Guertin MC, Bernier M, Lavoie J, Leclair G, Neagoe PE, Chaar D, Sirois MG, de Denus S. A comparison of the effects of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with glucose intolerance or type II diabetes: A randomized controlled double-blind trial. *Am Heart J*. 2018;204:190-195.

Korol S, Mottet F, Perreault S, Baker WL, White M, de Denus S. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8719.

Lachance K, **Korol S**, O'Meara E, Ducharme A, Racine N, Liskowski M, Rouleau JL, Pelletier GB, Carrier M, White M, de Denus S. Opinions, hopes and concerns regarding pharmacogenomics: a comparison of healthy individuals, heart failure patients and heart transplant recipients. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(1):13-9.

Korol S, Hurlimann T, Godard B, de Denus S. Disclosure of individual pharmacogenomic results in research projects: when and what kind of information to return to research participants. *Pharmacogenomics*. 2013;14(6):675-88.

Présentations

- 7 décembre, 2017 Comparaison entre l'antagonisme minéralocorticoïde sélectif et non-sélectif sur l'homéostasie du glucose chez des patients insuffisants cardiaques avec de l'intolérance au glucose ou diabète de type II : une étude randomisée, contrôlée, à double-insu
Rendez-vous de la recherche pharmaceutique
Présentation par affiche
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)
- 1^{er} juin, 2017 A comparison of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with glucose intolerance or type II diabetes: a randomized controlled double-blind trial
XX^{ème} Journée de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal
Présentation par affiche
Institut de Cardiologie de Montréal (Montréal, QC)
- 13 mars, 2017 Comparaison des effets des antagonistes sélectifs et non sélectifs du récepteur aux minéralocorticoïdes sur l'homéostasie du glucose et le profil lipidique chez des patients insuffisants cardiaques intolérants au glucose ou souffrant de diabète de type II
Séminaires des étudiantes gradués de la Faculté de pharmacie
Présentation orale
Faculté de pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)
- 1^{er} décembre, 2016 Évaluation de l'effet de la spironolactone sur le risque de diabète dans une cohorte de patients avec insuffisance cardiaque
Rendez-vous de la recherche pharmaceutique
Présentation par affiche
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)

- 22 octobre, 2016 An evaluation of the effect of spironolactone on the risk of new-onset diabetes in a population-based study of patients with heart failure
Canadian Cardiovascular Congress
Présentation orale
Palais des Congrès (Montréal, QC)
- 2 juin, 2016 Évaluation de l'effet de la spironolactone sur le risque de diabète dans une cohorte de patients avec insuffisance cardiaque
XIX^{ème} Journée de la recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal
Présentation orale
Institut de Cardiologie de Montréal (Montréal, QC)
- 6 avril, 2016 Évaluation de l'effet de la spironolactone sur le risque de diabète dans une cohorte de patients avec insuffisance cardiaque
Séminaires des étudiantes gradués de la Faculté de pharmacie
Présentation orale
Faculté de pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)
- 20 août, 2015 Opinions, hopes and concerns regarding pharmacogenomics: a comparison of healthy individuals, heart failure patients and heart transplant recipients
VI^e Congrès de l'Association international et interdisciplinaire sur la chaîne des médicaments (AIICM-IIAPC)
Présentation orale
Montréal, QC
- 4 décembre, 2014 Comparaison des effets des antagonistes sélectifs et non sélectifs du récepteur aux minéralocorticoïdes sur l'homéostasie du glucose et le profil lipidique chez des patients insuffisants cardiaques intolérants au glucose ou souffrant de diabète de type 2

- Rendez-vous de la recherche pharmaceutique*
Présentation par affiche
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)
- 5 décembre, 2013 Les attentes individuelles par rapport à la pharmacogénomique : une étude comparative d'individus sains, patients avec insuffisance cardiaque et greffés cardiaques
Rendez-vous de la recherche pharmaceutique
Présentation par affiche
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)
- 2 décembre, 2013 Comparaison des effets des antagonistes sélectifs et non sélectifs du récepteur aux minéralocorticoïdes sur l'homéostasie du glucose et le profil lipidique chez des patients insuffisants cardiaques intolérants au glucose ou souffrant de diabète de type 2
Séminaires des étudiants gradués de la Faculté de pharmacie
Présentation orale
Faculté de pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)
- 12 octobre, 2013 Les attentes individuelles par rapport à la pharmacogénomique : une étude comparative d'individus sains, patients avec insuffisance cardiaque et greffés cardiaques
12^{ème} Colloque de la Société québécoise de transplantation
Présentation orale
Baie-Saint-Paul, QC
- 11 juillet, 2013 Disclosure of individual pharmacogenomic results in research projects: when and what kind of information to return to research participants
5^{ème} École d'été en développement du médicament (SSM5)
Présentation par affiche
Toulouse, France

29 novembre, 2012 Le retour d'information aux participants de projets de recherche en pharmacogénomique: analyse des circonstances, du contexte, du temps, et des types de résultats
Rendez-vous de la recherche pharmaceutique
Présentation par affiche
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal (Montréal, QC)

Bourses, prix, et distinctions

Automne 2018 Bourse de fin d'études doctorales
Faculté des études supérieures et postdoctorales (FESP), Université de Montréal

Automne 2017 Bourse de rédaction
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Hiver 2017 Prix du Vice-décanat aux études supérieures – Présentation axe pharmacométrie et pharmacothérapie
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

2014-2017 Bourse de formation de doctorat FRQS
Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS)

Hiver 2014 Bourse de recrutement au doctorat
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Automne 2013 Bourse d'excellence Banque TD
Faculté des études supérieures et postdoctorales (FESP), Université de Montréal

Été 2013

Bourse de voyage DRI-GRUM

*Participation à la 5^{ème} École d'été en développement du médicament
(Fifth Summer School on Medicines SSM5)*

*Direction des relations internationales de l'Université de Montréal et le
Groupe de recherche universitaire sur le médicament*

Automne 2012

Bourse de recrutement à la maîtrise

Faculté de pharmacie, Université de Montréal