

**Consensus SFE/SFHTA/AFCE sur l'hyperaldostéronisme primaire, partie 7:  
Traitement médical**

Antoinette Pechère, Daniel Herpin, Hervé Lefebvre.

Unité d'hypertension, hôpital universitaire de Genève, Genève, Suisse  
Service de cardiologie, centre hospitalier universitaire de Poitiers, 86021 Poitiers  
Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, centre hospitalier universitaire,  
76031 Rouen

**Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais dans les Annales d'Endocrinologie**

Antoinette Pechère, Daniel Herpin, Hervé Lefebvre.

SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism.

Ann Endocrinol (Paris). 2016 Jul;77(3):226-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.010. Epub 2016 Jun 14.

**R6.1: La spironolactone est recommandée en cas d'atteinte SR bilatérale, ou unilatérale chez des patients ne souhaitant pas, ou ne pouvant pas bénéficier d'une intervention chirurgicale.**

**Recommandation forte, Niveau de preuve (+++)**

**R 6.2 : En cas d'intolérance à la spironolactone, l'amiloride peut être proposé**

**-Soit en remplacement de la spironolactone,**

**-Soit en association à de plus petites doses de spironolactone .**

**Recommandation forte Niveau de preuve ++**

**R 6.3 En cas d'hypokaliémie non maîtrisée et d'intolérance à la spironolactone,**

**L'amiloride doit être préféré aux sels de potassium au long cours.**

**Recommandation (fort) Niveau de preuve (+)**

**R 6.4 : L'éplérénone peut être prescrite en cas d'intolérance à la spironolactone quand l'amiloride devient inefficace.**

**Recommandation forte Niveau de preuve (+)**

**R 6.5 : En deuxième ou troisième ligne, nous suggérons d'associer un inhibiteur calcique et/ou un diurétique thiazidique.**

**Recommandation forte Niveau de preuve (+)**

**1 Introduction :** Quand l'HAP est latéralisé ou lié à un adénome de Conn la surrénalectomie unilatérale laparoscopique peut être proposée. Dans les formes non latéralisées la chirurgie surrénalienne n'est pas indiquée, une seule étude a montré un certain bénéfice (1) et le traitement médical est donc largement indiqué. Ce traitement est aussi une alternative dans les formes latéralisées.

## **2 Spironolactone**

La spironolactone (SL) est le traitement médical de référence dans l'HAP depuis plus de 45 ans. La littérature atteste de son efficacité non seulement sur l'hypertension et l'hypokaliémie mais aussi sur la protection des organes cibles

### **2.1 Mécanisme d'action et pharmacologie de la spironolactone**

#### **2.1.1 Mode d'action**

La SL est un antagoniste compétitif du récepteur à l'aldostérone, et également du récepteur aux androgènes, il est par contre un agoniste faible du récepteur de la progestérone. Dans la cellule principale du tubule collecteur rénal, l'aldostérone inhibe directement la réabsorption de sodium côté basal de la cellule, en inhibant la Na/K ATPase et indirectement en inhibant ENac, le canal sodique épithélial. La rétention de potassium associée en fait un diurétique d'épargne potassique. Du fait de ses interactions avec les récepteurs des androgènes et de la progestérone la SL peut entraîner des effets sexuels chez l'homme et la femme.

**2.1.2 Métabolisme :** La demi-vie est longue de plus de 12h chez le sujet sain, peut atteindre jusqu'à 24h en cas d'IC et 58h en cas de cirrhose hépatique. La SL donne 2 métabolites actifs, le 7  $\alpha$ -thiométhylSL et la canrénone, responsables de l'effet pharmacologique persistant.

**2.1.3 Effets secondaires :** La SL augmente l'aromatisation de la testostérone en œstradiol, réduit la production de testostérone par les testicules, et déplace la testostérone de la SHBG (sex-hormone binding globulin), augmentant ainsi sa clairance. La SL agit comme un antiandrogène, en se liant au récepteur aux androgènes, et a une activité agoniste sur le récepteur à la progestérone.

Malgré la preuve claire d'un effet dose-réponse pour la survenue d'effets secondaires avec la SL, une incidence significative d'effets délétères peut déjà être observée dès 25-50 mg/j. En effet, une étude rapporte une incidence de la gynécomastie de 7% à 6 mois avec des doses < 50mg/j et de 52% avec des doses de plus de 150mg/j (2) .

La fréquence exacte de troubles menstruels chez la femme préménopausée est inconnue.

### **2.2 Efficacité de la spironolactone sur l'hypertension artérielle et l'hypokaliémie associées à l'HAP.**

Funder rapporte une réduction moyenne de PAS et PAD de 25% et 22% respectivement, en réponse à 50-400 mg/j de SL pendant 1-96 mois, dans 7 études cumulant 122 patients (3) .

Sartori a comparé le délai de normalisation tensionnelle (PA < 140/90mmHg) chez trois groupes de patients : HAP par hyperaldostéronisme idiopathique (n=58) ; HTA et aldostérone élevée sans critères d'HAP (n=91) ; HTA essentielle (n=160). Seuls les hyperaldostéronismes idiopathiques pouvaient recevoir de la SL (25 à 200 mg/j). La proportion de patients normalisés dans ce groupe est de 41% (contre 38% et 54% dans les 2 autres groupes) . Le délai avant normalisation ne diffère pas entre les groupes 1 et 2, mais est plus long que dans le groupe 3 (4)

Ghose et coll. ont analysé rétrospectivement 24 patients porteurs d'un adénome sécrétant, traités médicalement pendant au moins 5 ans, soit par SL 100-200 mg/j, soit par amiloride 20-40 mg/j. Les auteurs ne donnent pas le détail du traitement et ne distinguent pas l'usage de la SL vs amiloride. Lors du dernier suivi, 4 patients recevaient un seul diurétique d'épargne potassique, 13 idem + une autre classe (sans détail), 6 recevaient 3 traitements différents, et 1 patient, 4 classes. La PA a baissé de 175/106 à 129/79 mmHg et le K a augmenté de 3.0 à 4.3 mmol/L. Il n'y a pas eu d'évolution maligne des masses surrénaliennes, et chez 5 sujets, a été observée une augmentation de la taille de l'adénome (5).

Un RAAR élevé prédit la réponse à la spironolactone. L'équipe de Lim (1999) a suivi pendant 12.9 mois, 28 patients chez qui le diagnostic d'HAP avait été porté sur un RAAR élevé, avec absence de freination aux tests de charge en sel ou fludrocortisone, et sans preuve d'adénome au CT. Au début de l'étude, les patients prenaient en moyenne 2.1 médicaments et leur PAD se maintenait au-dessus de 90 mmHg chez 16 d'entre eux (57%). L'adjonction de SL (25-50mg/j) a permis de réduire le nombre de médicaments associés à 0.7 ; un seul patient a dû interrompre la SL pour mauvaise tolérance ; tous les patients, sauf un, ont vu leurs PAS et PAD diminuer. Treize sur 27 (48%) recevaient la SL en monothérapie (6) .

### **2.3 Cas particulier de la rémission de l'HAP après traitement par spironolactone au long cours.**

Une analyse rétrospective de 34 patients ayant fait l'objet d'un diagnostic d'HAP 3 à 15 ans plus tôt révèle que le traitement médical abaisse le RAAR et le taux d'ALD plasmatique en dessous du seuil pathologique chez 26 d'entre eux (76%). De façon surprenante, 12 patients/34 ne prenaient pas d'anti-aldostérone ; les autres médications (entre 1 et 5 par patient) ne sont pas détaillées. Les facteurs les plus prédictifs de cette « guérison » sont : une kaliémie initiale plus élevée, un traitement médical antihypertenseur prolongé et le sexe féminin (7) .

Yoneda et coll. rapportent également une normalisation de la PA, de l'ALD et de la rénine plasmatiques chez un patient porteur d'une masse surrénalienne gauche sécrétante, traité pendant 5 ans par spironolactone : cette évolution favorable s'est maintenue à distance de l'arrêt du traitement

(persistance de la masse surrénalienne, mais disparition de tout signe de sécrétion, prouvé par cathétérisme surrénalien ne montrant pas de latéralisation) (8) .

Une série rétrospective allemande de 37 patients avec hyperaldostéronisme idiopathique met en évidence, au bout de  $5.8 \pm 0.7$  ans de traitement par MRA, un seul cas de rémission complète (normalisation de PA, K, RAAR, et test de suppression) et un autre cas de rémission partielle (normalisation biologique et hormonale mais persistance d'une HTA). Ces 2 patients étaient respectivement traités par spironolactone pdt 6 ans (100 mg/j), et 8 ans (75 mg/j) (9).

## **2.4 Efficacité de la spironolactone sur le retentissement de l'HAP sur les organes cibles**

Milliez et coll. (2005) ont montré que les patients hypertendus avec HAP étaient plus exposés à la fibrillation atriale, l'infarctus du myocarde et l'AVC que les autres sujets hypertendus, à niveau tensionnel égal. On peut donc attendre des MRA qu'ils atténuent la souffrance des organes cibles. Ceci a été montré pour la spironolactone au niveau cardiaque et rénal, et pour la spironolactone au niveau cardiaque et vasculaire (10).

### **2.4.1 Retentissement cardiaque**

L'observation de Yoneda citée plus haut, fait état, non seulement d'une normalisation clinico-biologique sous traitement médical, mais aussi d'une régression durable de l'HVG (8). Ori et coll. ont rapporté en 2013 une série de 48 patients (24 HAP, 24 HTA à rénine basse), parmi lesquels 39 (81%) présentaient une HVG. Tous ont reçu des doses faibles de SL ( $33 \pm 14$  mg/j à 1 an,  $29 \pm 12$  mg/j à 3 ans). A 1 an, la masse ventriculaire gauche (MVG) a diminué significativement chez 44 patients (92%) et s'est normalisée chez 16 des 39 sujets (41%) avec hypertrophie ventriculaire gauche initiale. A 3 ans, la MVG continue à diminuer et se normalise dans 57% des cas. Il n'y avait pas de corrélation entre les variations de MVG et celles de la pression artérielle (11).

Catena a comparé l'effet de la surrénalectomie (n=24) et de la SL (n=30) sur la MVG de 54 patients avec HAP suivis pendant 6.4 ans : la PA pendant le suivi était comparable dans les 2 groupes : 135/82 vs 137/82 mmHg. Pendant la 1<sup>ère</sup> année, la MVG n'a diminué significativement que dans le groupe surrénalectomie, mais les valeurs de MVG étaient les mêmes en fin de suivi. Les paramètres de fonction diastolique n'ont été que très modestement améliorés. Tant dans le groupe "surrénalectomie" que dans le groupe "traitement par spironolactone", la réduction de la MVG était directement corrélée aux changements de la pression artérielle, respectivement  $r=0.50$ ,  $p<0.01$ , et  $r=0.42$ ,  $p<0.05$ , ainsi qu'aux taux d'aldostérone pré-traitement (12,13).

### **2.4.2 Retentissement rénal**

La fonction rénale de 56 patients avec HAP a été étudiée par Catena. A l'état basal, les patients avec une rénine > 2.5 pg/mL avaient une PA, une kaliémie et une albuminurie plus élevées, mais une clearance de la créatinine (CC) plus basse ; les patients avec une ALD > 225 pg /mL avaient une kaliémie plus basse et une CC plus élevée. La CC était liée positivement avec l'ALD et négativement avec la rénine. Sur 30 patients avec adénome surrénalien, 25 ont bénéficié d'une surrénalectomie. Sur les 5 restants, 2 avaient des adénomes bilatéraux et 3 ont refusé la chirurgie. Le suivi prospectif sur 6.2 ans de ces patients traités chirurgicalement ou médicalement (de 50-300 mg/j de SL), montre que ceux qui avaient une rénine plus élevée à l'état basal ont une PA plus difficile à contrôler et une réduction plus modérée de l'albuminurie (14). Une rénine non supprimée dans l'HAP, semble donc prédire un contrôle tensionnel plus difficile et est associée à une atteinte plus marquée de la fonction rénale.

Chez 54 pts avec HAP et kystes rénaux, le suivi échographique des kystes a montré à 6.2 ans l'arrêt de la progression des kystes rénaux, supposée être en lien avec l'hypokaliémie (15).

Fourkiotis (2012) rapporte les résultats observés dans 2 cohortes, l'une composée de 29 patients avec HAP récemment diagnostiqué et suivis pendant 1 an après le début du traitement, l'autre comportant 119 patients évalués 5.3 et 6.8 ans après le début du traitement. Dans une autre population transversale, la fonction rénale a été évaluée en fonction du traitement reçu : surrénalectomie (86 patients), SL (65 patients) ou EPL (18 patients). Dans la 1<sup>ère</sup> cohorte, le DFG et le RACU diminuent rapidement après le début du traitement, alors qu'ils ne se modifient pas dans la 2<sup>e</sup> cohorte (dont la PA est bien contrôlée). La population transversale ne révèle pas de différences de DFG ni RACU selon le traitement proposé, mais une kaliémie plus basse et un nombre de médicaments plus élevés sous éplérénone (16) . Cette étude est donc en faveur d'une efficacité comparable du traitement chirurgical ou médical de l'HAP pour ses conséquences rénales.

## **3 Eplérénone (EPL)**

### **3.1.1 Mécanisme d'action et pharmacologie**

**3.1.1 Mécanisme d'action :** EPL n'a pas de métabolites actifs. Sa demi-vie est de 3-4h, imposant une prise bi-quotidienne. Elle est métabolisée dans le foie par un membre du cytochrome P450, le CYP 3A4 et les drogues affectant la fonction du CYP3A4 peuvent donc changer sa concentration. L'EPL n'a pas d'effets antiandrogènes ni agonistes de la progestérone, ayant une affinité 500 fois inférieure à celle de la spironolactone pour ces récepteurs (17). L'EPL a 60% de l'activité antagoniste antiMC. Son profil de tolérance est plus élevé, son coût également. En cas d'atteinte hépatique modérée, aucune adaptation posologique n'est requise. L'EPL doit être utilisée avec précaution chez les patients avec atteinte hépatique sévère, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies.

**3.1.2 Effets secondaires :** L'afinité plus faible de l' EPL pour les récepteurs sexuels explique qu'elle a beaucoup moins d' effets secondaires que la spironolactone (17) . Dans l'étude EPHEBUS, chez 6500 patients avec dysfonction ventriculaire gauche post-IM, l'incidence de la gynécomastie et de l'impuissance sous EPL était égale à celle du placebo (1% vs 1.1%) (18) .

### **3.1.2 Efficacité de l'éplérénone sur l'hypertension artérielle et l'hypokaliémie associées à l'HAP.**

En 2011 Parthasarathy et coll. ont comparé 2 groupes de patients avec HAP biologique, randomisés après une semaine de placebo pour recevoir pendant 16 semaines, en double aveugle, SL (75 à 225 mg/j) ou EPL (100-300 mg/j) : la PAD a moins baissé sous EPL que sous SL (-5.6 vs -12.5 mm Hg) mais les effets secondaires ont été plus fréquents sous SL (gynécomastie chez les hommes : 21.2 vs 4.5% ; mastodynie chez les femmes : 21.1 vs 0%). A noter que dans ce travail, la proportion d'adénomes surrenaliens n'est pas donnée, seuls des critères biologiques d'hyperaldostérionisme primaire étant requis pour l'inclusion, sans analyse radiologique obligatoire (19) .

L'étude de Karagiannis, réalisée en selon la méthode PROBE, aboutit à des résultats sensiblement différents, concluant à une efficacité comparable de la SPL et de l'EPL. Elle concerne 34 patients avec hyperaldostérionisme idiopathique qui, après 2 semaines de placebo, ont reçu SL (25 mg 2 fois/jour) ou EPL (même dose) pendant 24 semaines. Le critère primaire de jugement était le taux de patients avec une PA < 140/90 mm Hg après 16 semaines sous monothérapie, et les doses de SL et EPL pouvaient être augmentées graduellement jusqu'à 400 et 200 mg/j, respectivement. La PA a été normalisée chez 13/17 et 14/17 patients, respectivement (NS), mais la PAS a diminué plus vite sous EPL. La kaliémie a été normalisée (>3.5mmol/l) chez tous les patients à la 4ème semaine. Une hyperkaliémie modérée a été observée chez 2 patients sous SL 400 mg et chez 3 sous EPL 150 mg/j. Deux patients avec gynécomastie bilatérale douloureuse sous SL 400 à 16 semaines ont vu cette gynécomastie régresser sous EPL 150, tout en gardant une PA contrôlée (20) .

### **3.3 Efficacité de l'éplérénone sur le retentissement de l'HAP sur les organes cibles**

Pitt et coll. ont montré dans « la 4E- LVH study », sur une série de 202 patients, que l'EPL (200 mg/j) était aussi efficace que l'énalapril (40 mg/j) en termes de réduction de MVG et de contrôle tensionnel, la combinaison des 2 (200 mg Eplérénone + 10 mg énalapril) étant plus performante que l'EPL seule. Mais il s'agissait d'hypertendus essentiels avec HVG, non d'hypertendus avec HAP.<sup>1</sup>

Savoia et coll. ont comparé l'EPL à l'aténolol en double aveugle chez 16 hypertendus suivis pendant 1 an. A contrôle tensionnel égal, la rigidité des artères de résistance a augmenté sous aténolol alors qu'elle a été améliorée sous EPL. Le rapport collagène / élastine et les marqueurs de l'inflammation

n'ont diminué que dans le groupe EPL. Mais là encore, cette étude ne concernait que des hypertendus essentiels, et pas des HTA avec HAP (21).

#### **4 Amiloride**

L'effet de l'amiloride (10 à 40 mg/j pendant 6 mois) a été évalué par Griffing chez 12 pts avec HAP (4 adénomes, 8 hyperaldostéronisme idiopathique). La kaliémie a augmenté de 0.96 mmol/L, la PA a été abaissée de 22/10 mm Hg mais une médication complémentaire a été nécessaire chez la plupart des patients pour arriver à la normotension. Il n'y avait pas de corrélation entre la réponse thérapeutique et le taux d'ALD ni la présence d'un adénome unilatéral (22).

L'association triamterène /hydrochlorothiazide s'est également révélée efficace sur la PA et la kaliémie dans une série de pts avec HAP publiée en 1981 par Ganguly (23).

#### **5 Inhibiteurs calciques dihydropyridiniques**

Certains anticalciques dihydropyridiniques peuvent inhiber l'activation du récepteur minéralocorticoïde, par l'aldostérone car ils se lient de façon compétitive à ce récepteur. De plus, ces anticalciques bloquent le recrutement de co-activateurs et inhibent l'expression de gènes induits par l'aldostérone. L'effet varie d'une molécule à l'autre, la nimodipine, la félodipine et la nitrendipine étant les plus puissantes, et l'amlodipine la plus faible. Le diltiazem et le vérapamil n'ont pas d'effet sur ces récepteurs (24).

#### **6 Inhibiteurs de l'aldostérone synthase**

L'aldostérone et le cortisol émanent de la conversion du cholestérol dans le cortex surrénalien. Les étapes finales de cette conversion impliquent les enzymes du cytochrome P450 CYP11B2 et CYP11B2. Les IAS bloquent sélectivement le CYP11B2 et réduisent les taux d'aldostérone. Amar et coll. (2013) ont comparé les effets d'un inhibiteur de l'aldostérone synthase (LCI699) et d'un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde, l'EPL chez 14 patients avec HAP, selon le schéma suivant : placebo pendant 2 semaines, puis IAS les 2 semaines suivantes, puis à nouveau placebo pendant 1 semaine, puis EPL (associée à leur traitement anti-HTA antérieur) pendant 30 jours (50 mg 2/j augmenté à 100 mg 2 fois/j chez 12 patients). La PAS ambulatoire a diminué davantage sous EPL que sous IAS (delta = 5.34 mmHg ; p = 0.027), le K a augmenté davantage (4.3 vs 3.9 mmol/L ; p = 0.009), de même que la concentration en rénine (+ 131% vs + 39% ; p = 0.023). L'IAS a diminué le taux d'ALD de 75% alors que EPL l'a augmenté de 89%. L'IAS a donc réduit l'exposition des organes cibles à l'aldostérone (25).

## **7 les cyanodihydropyridines**

De développement récent, ces molécules possèdent une excellente activité anti-récepteur minéralocorticoïde, sans activité anticalcique. Pour le moment, on est en phase d'expérimentation animale, aucune étude de phase I chez l'homme n'étant rapportée (26) .

## **8 Comparaison de l'efficacité des traitements chirurgicaux et médicaux de l'hyperaldostéronisme primaire**

Dans ce chapitre nous rapportons les études qui ont comparé l'efficacité des traitements médicaux et chirurgicaux de l'HAP sur les différents retentissements de l'HAP: tension artérielle, kaliémie, cardiovasculaire et rénal, métabolique. Il faut d'emblée préciser que l'on ne dispose pas d'études qui comparent de façon prospective et randomisée les traitements médicaux et chirurgicaux. Ce type d'étude ne pourrait se faire bien sûr que sur une population de patients avec une forme latéralisée d'HAP latéralisé (adénome de Conn ou hyperplasie unilatérale). La plupart des études disponibles vont comparer le traitement chirurgical de patients porteurs d'une forme latéralisée d'HAP au traitement médical de patients porteurs d'une forme bilatérale d' HAP (hyperaldostéronismes idiopathiques, HAI).

### **8.1 Hypertension artérielle**

Deux études prospectives non randomisées retrouvent que, sur le plan tensionnel, le traitement médical des HAI est moins efficace que le traitement chirurgical des APA (27,28), cependant deux autres études retrouvent une efficacité comparable (12,29).

### **8.2 Hypokaliémie**

Deux études montrent que, pour la correction de l'hypokaliémie, le traitement médical des HAI est aussi efficace que le traitement chirurgical des APA (28,29).

### **8.3 Rigidité artérielle**

La chirurgie réduit la rigidité artérielle chez les patients atteints d'APA mais pas la spironolactone chez les patients atteints d'hyperaldo idiopathique (28)



#### **8.4 Hypertrophie et fonction ventriculaire gauche – accident vasculaire cérébral**

Deux études observationnelles (30,31) et une étude prospective (27) retrouvent que le traitement par spironolactone des HAI est moins efficace que le traitement chirurgical des APA. Cependant 3 études prospectives retrouvent que les deux traitements sont aussi efficaces, mais l'action de la spironolactone est plus progressive (12,27,32)

Accident vasculaire cérébral ischémique aigu : pas de différence entre les deux traitements (32)

#### **8.5 Fonction rénale**

Il faut rappeler que le retentissement rénal de l'HAP se caractérise initialement par une augmentation du débit de filtration glomérulaire, et de l'excrétion urinaire d'albumine. Il est donc attendu d'un traitement de l'HAP qu'il induise une baisse de la filtration glomérulaire à court terme , mais bien sûr une préservation de la fonction rénale à long terme.

- Les résultats vont dans le sens d'une efficacité comparable: dans trois études prospectives (14,33,34) les 2 traitements diminuent de façon similaire la filtration glomérulaire (FG), l'excrétion urinaire d'albumine (EAB), les index de résistance et de pulsatilité; des résultats similaires sont retrouvés dans une étude cas témoin (35) et dans une étude rétrospective (16) ou les deux traitements réduisent la FG et l'EAB de façon similaires. Dans deux autres études prospectives (36,37) les traitements médicaux ou chirurgicaux diminuent le taux de filtration glomérulaire et l'excrétion urinaire d'albumine mais ces deux traitements ne sont pas comparés entre eux.
- Par contre une étude prospective (38) retrouve qu'après un an de suivi la chirurgie, mais pas la spironolactone, diminue la FG l'EAB et les index de résistance.
- Cependant une méta-analyse récente (39) {Kuo, 2011 #235} conclut à une diminution de la filtration glomérulaire avec les deux traitements

#### **8.6 Marqueurs métaboliques**

Deux études montrent que la chirurgie des APA améliore la sensibilité à l'insuline évaluée par le clamp euglycémique hyperinsulinique (29) ou par l'indice de résistance à l'insuline évalué par HOMA (31) mais pas le traitement par spironolactone des hyperaldostéronismes idiopathiques.

## 9 Conclusion

Avec les limites que nous avons rappelées plus haut (comparaisons faites sur des formes différentes d'HAP) il faut considérer que les traitements médicaux et chirurgicaux de l'HAP ont une efficacité comparable sur l'hypertension, l'hypokaliémie, et les retentissements cardio vasculaire et rénaux de l'HAP. Ceci a des conséquences importantes sur le choix de la stratégie, médicale ou chirurgicale des formes latéralisées d'HAP.

### Appendice: Précautions d'emploi des MRA:

**1/ En cas d'insuffisance rénale**, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-rénines, l'héparine et les héparines de bas poids moléculaire peuvent provoquer une hyperkaliémie si associés à la spironolactone et l'EPL.

### 2/ Associations et interactions médicamenteuses :

**Amiloride et spironolactone** : Il y a peu d'essais cliniques portant sur la prescription de 2 drogues hyperkaliémiantes combinées. L'un d'eux, chez des volontaires sains, a combiné la prescription d'amiloride 5 mg et de spironolactone 25 mg pdt 4 semaines, avec une augmentation de la kaliémie modeste de 0.4 mmol/L.

**L'indométacine majore le risque d'hyperkaliémie avec la SL**, cette complication étant attribuée à un hypoaldostéronisme hyporéninisme, avec chute de l'excrétion urinaire de 24 h de K, que l'on impute à un effet tubulaire rénal proximal et distal de l'indométhacine (40).<sup>2</sup>

**AINS, aspirine** : L'aspirine, l'indométacine et l'acide méfénamique affaiblissent l'effet diurétique de la spironolactone en bloquant la sécrétion de canrénone, métabolite actif majeur de la spironolactone, dans les tubules rénaux.

Une étude prospective de cohorte a analysé les interactions médicamenteuses chez 445 sujets âgés > 75 ans non hospitalisés au Brésil. L'incidence d'interaction médicamenteuse liée à la SL était de 17%, induisant une hyperkaliémie. La prise concomitante d'un bloqueur du SRAA (captopril, enalapril, losartan), la diminution du DFG, et les comorbidités telles DM II et HTA étaient des facteurs favorisants.

**Digoxine** : SL diminue la clairance de la digoxine, augmente sa concentration sérique et prolonge sa demi-vie. Un facteur de confusion important est la possible interférence entre la spironolactone et/ou ses métabolites, et les *méthodes de dosage* de la digoxinémie, les premiers pouvant diminuer ou augmenter faussement les taux de digoxine sérique, ce qui complique la surveillance (41). De façon rassurante, la spironolactone et la digoxine ont été prescrites ensemble dans l'insuffisance cardiaque dans un grand essai clinique où 75% de 822 patients alloués à recevoir la spironolactone recevaient aussi de la digoxine (42,43)

**Surveillance** : signes et symptômes d'intoxication digitalique, surveillance de la digoxinémie,

**Abiraterone** : La spironolactone peut diminuer l'effet de l'abiraterone, prescrite dans le cancer de la prostate. La progression d'un tel cancer a été décrite chez un sujet de 80 ans recevant de la spironolactone pour une insuffisance cardiaque. Après une semaine de spironolactone, le PSA a doublé. L'arrêt de la spironolactone a permis de retrouver le taux initial de PSA en 2 semaines. (44) In vitro, la spironolactone semble augmenter les récepteurs aux androgènes mutés, de sujets recevant de l'abiraterone pour cancer de la prostate résistant à la castration (45).

**Surveillance**: réponse clinique à l'abiraterone, échec thérapeutique et progression de la maladie.

**Carbénoxolone** : l'administration simultanée de spironolactone et de carbénoxolone peut provoquer une baisse de l'efficacité des deux substances.

## **EPLERENONE :**

**Inhibiteurs puissants du CYP3A4** : Il existe une interaction pharmacocinétique marquée entre l'EPL et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole le ritonavir, le nelfinavir, l'atanazavir, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazadone, la nifédipine (46). **La prise simultanée d'EPL et l'une de ces drogues peut induire une importante augmentation des concentrations sériques d'EPL.**

**Inhibiteurs faibles à modérés du CYP3A4** : Les macrolides (érythromycine), le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil et le fluconazole diminuent le métabolisme de l'EPL, avec une augmentation de l'aire sous la courbe allant jusqu'à un facteur 2.

**Recommandation** : la posologie de l'EPL ne doit pas dépasser 25 mg en cas d'association à des inhibiteurs faibles à modérés du CYP3A4.

**Inducteurs du CYP3A4** : L'administration simultanée de millepertuis, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, et phénobarbital, tous inducteurs puissants du CYP3A4, avec l'EPL provoque une

diminution importante jusqu'à 30% de l'aire sous la courbe de l'EPL, et donc un échec thérapeutique. L'administration concomitante de triméthoprim, également un inducteur puissant du CYP3A4 et d'EPL augmente le risque d'hyperkaliémie. Une surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectuée en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients âgés (47).

***Inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (AA II):*** La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'EPL et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, ce pouvant accentuer le risque d'hyperkaliémie chez les patients à risque d'insuffisance rénale, par exemple les patients âgés. **Surveillance :** Un contrôle étroit de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé.

***Alpha-bloquants (par ex. prazosine, alfuzosine):*** L'association d'alpha-bloquants et d'EPL comporte le risque d'accentuer l'effet hypotenseur et/ou une hypotension orthostatique. Un contrôle clinique de l'hypotension orthostatique est recommandé lors d'un traitement concomitant par alpha-bloquants.

***Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène:*** Un risque potentiel de majoration des effets antihypertenseurs et d'hypotension orthostatique existe si ces médicaments sont associés à l'EPL.

***Glucocorticoïdes, tétracosactide:*** L'administration simultanée de ces médicaments et d'EPL peut vraisemblablement diminuer l'effet antihypertenseur (rétention sodique et hydrique).

***Digoxine:*** L'ASC de la digoxine augmente de 16% (IC à 90%: 4%–30%) en cas d'administration concomitante avec l'EPL. La prudence est recommandée si le taux de digoxine est proche de la limite supérieure thérapeutique.

***Warfarine:*** La prudence est recommandée si le taux de warfarine se situe près de la limite supérieure thérapeutique.

***Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):*** Un traitement par AINS peut entraîner une défaillance rénale aiguë en agissant directement sur la filtration glomérulaire, en particulier chez les patients à risque (patients âgés et/ou patients déshydratés). Les patients recevant de l'EPL et des AINS doivent être correctement hydratés et leur fonction rénale contrôlée avant l'initiation du traitement.

***Lithium:*** Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec le lithium et l'EPL. Cependant, chez des patients recevant du lithium en même temps que des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA, une toxicité du lithium a été observée. L'administration concomitante d'EPL et de lithium

doit être évitée. Si cette association s'avère nécessaire, les concentrations plasmatiques en lithium seront étroitement surveillées.

**Ciclosporine, Tacrolimus:** La ciclosporine et le tacrolimus peuvent entraîner une altération de la fonction rénale et majorer le risque d'hyperkaliémie. L'utilisation concomitante d'EPL et de ciclosporine ou de tacrolimus doit être évitée. Si l'administration de la ciclosporine et du tacrolimus s'avère indispensable durant un traitement par l'EPL, un contrôle étroit de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé.

### 3/ Grossesse

L'HAP est rare en cas de grossesse (environ 30 cas rapportés depuis 1962), et est le plus souvent imputable à un adénome.

**SL :** Chez le rat, on décrit des tumeurs après l'administration de hautes doses de SL, vraisemblablement par induction des enzymes hépatiques (cytochrome P-450) lié à l'espèce. Une féminisation des organes génitaux externes a été observée chez les descendants mâles de rates exposées pendant la gestation à des doses quotidiennes d'environ 160 mg/kg de poids corporel. Des troubles endocriniens (modifications des concentrations hormonales dans le plasma) ont été constatés chez les jeunes des deux sexes dès la dose de 80 mg/kg environ, ainsi qu'une baisse du poids de la prostate chez la descendance mâle suite à la dose de 40 mg/kg de poids corporel.

**EPL :** Les études menées chez le rat et le lapin n'ont pas montré d'effet tératogène. Toutefois, une baisse du poids corporel et une augmentation des résorptions foetales (perte après nidation) ainsi qu'une augmentation des fausses couches ont été observées chez les lapines à la plus haute dose appliquée. On rapporte un cas, d'une femme Africaine de 34 ans, investiguée à 21 sem de grossesse, avec une HTA de stade II-III, hypokaliémie à 1,9 mmol/L, alcalose métabolique ( $\text{HCO}_3^-$  32 meq/L), et masse surrénalienne gauche, qui s'avérera être un adénopme de Conn. A 27 semaines, en raison de la persistance de l'hypokaliémie et arythmie, un tt d'EPL 50 mg 2x /j, est entrepris avec normalisation de la kaliémie, de la pression artérielle, et naissance d'un enfant mâle sans signe de féminisation. (48). Un autre cas de grossesse avec sy de Gitelman menée à terme sous 2x50mg/j d'eplérénone est rapporté avec enfant en BSH 2 ans après naissance (49). Un autre rapport de cas fait état d'une patiente avec sy. de Conn prouvé et opéré dans le post-partum, tt avec succès au plan du potassium et de la PA avec amiloride, de la 19 à la 38 sem de gestation.

En conclusion il faut suspendre la SL en cas de grossesse chez une femme avec HAP qui devient enceinte. La baisse de tension des 2 premiers trimestres permet de prendre ce risque. Prendre le relais

avec nifédipine 20-60 mg/j. Suivre la kaliémie. Si nécessité de bloquer aldostérone, l'EPL sera préférée, voire l'amiloride (48).

#### **4/ Lactation**

Le canrénone, métabolite de la spironolactone, peut passer dans le lait maternel. En conséquence, la prescription SL n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

On ignore si l'EPL passe dans le lait maternel après administration orale. Les données précliniques montrent que l'EPL et/ou ses métabolites sont présents dans le lait des rates. Ne pas allaiter en cas d'indication stricte pour l'utilisation de l'EPL.

#### **5/ Cancer du sein**

Un éventuel effet cancérogène de la SL sur la glande mammaire a été infirmé par une importante analyse de cohorte rétrospective de > 1 million de femmes >55ans, au Royaume Uni. L'incidence de cancer du sein dans un suivi de 4.1 ans de 28'000 femmes exposées à la SL de 1987 à 2010 était semblable au groupe contrôle comparable au plan de l'âge et du status socio-économique (50).

#### **6/ Hémorragie digestive**

Dans 2 études cas-témoins (51,52) et une étude de cohorte, une augmentation d'hémorragie digestive haute est liée à la prise de spironolactone.

La spironolactone diminue la réactivité vasculaire à la noradrénaline et à l'adrénaline, la prudence est de rigueur chez les patients sous anesthésie locale ou générale.

#### **Références**

1. **Sukor N, Gordon RD, Ku YK, Jones M, Stowasser M** 2009 Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94:2437-2445
2. **Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J** 1987 Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *The American Journal of Cardiology* 60:820-825
3. **Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM** 2008 Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93:3266-3281

4. **Sartori M, Calo LA, Mascagna V, Realdi A, Macchini L, Ciccariello L, De Toni R, Cattelan F, Pessina AC, Semplicini A** 2006 Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *American Journal of Hypertension* 19:373-379; discussion 380
5. **Ghose RP, Hall PM, Bravo EL** 1999 Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Annals of Internal Medicine* 131:105-108
6. **Lim PO, Jung RT, MacDonald TM** 1999 Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48:756-760
7. **Lucatello B, Benso A, Tabaro I, Capello E, Caprino MP, Marafetti L, Rossato D, Oleandri SE, Ghigo E, Maccario M** 2013 Long-term re-evaluation of primary aldosteronism after medical treatment reveals high proportion of normal mineralocorticoid secretion. *European Journal of Endocrinology* 168:525-532
8. **Yoneda T, Demura M, Takata H, Kometani M, Karashima S, Yamagishi M, Takeda Y** 2012 Unilateral primary aldosteronism with spontaneous remission after long-term spironolactone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97:1109-1113
9. **Fischer E, Beuschlein F, Degenhart C, Jung P, Bidlingmaier M, Reincke M** 2012 Spontaneous remission of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with spironolactone: results from the German Conn's Registry. *Clinical Endocrinology* 76:473-477
10. **Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ** 2005 Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 45:1243-1248
11. **Ori Y, Chagnac A, Korzets A, Zingerman B, Herman-Edelstein M, Bergman M, Gafer U, Salman H** 2013 Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant* 28:1787-1793
12. **Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA** 2007 Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 50:911-918
13. **Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C** 2010 Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *American Journal of Hypertension* 23:1253-1260
14. **Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA** 2007 Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:722-731
15. **Novello M, Catena C, Nadalini E, Colussi GL, Baroselli S, Chiuch A, Lapenna R, Bazzocchi M, Sechi LA** 2007 Renal cysts and hypokalemia in primary aldosteronism: results of long-term follow-up after treatment. *Journal of Hypertension* 25:1443-1450
16. **Fourkotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, Beuschlein F, Willenberg HS, Rump LC, Allolio B, Reincke M, Quinkler M** 2013 Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *European Journal of Endocrinology* 168:75-81
17. **Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH** 1977 Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Annals of Internal Medicine* 87:398-403
18. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M** 2003 Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 348:1309-1321
19. **Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF, Jr., Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM** 2011 A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 29:980-990

20. **Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelis ED, Anagnostis P, Athyros VG, Mikhailidis DP** 2008 Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 9:509-515
21. **Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH** 2003 Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 108:1831-1838
22. **Griffing GT, Cole AG, Aurecchia SA, Sindler BH, Komanicky P, Melby JC** 1982 Amiloride in primary hyperaldosteronism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 31:56-61
23. **Ganguly A, Weinberger MH** 1981 Triamterene-thiazide combination: alternative therapy for primary aldosteronism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30:246-250
24. **Dietz JD, Du S, Bolten CW, Payne MA, Xia C, Blinn JR, Funder JW, Hu X** 2008 A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension* 51:742-748
25. **Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Plouin PF** 2013 Sequential comparison of aldosterone synthase inhibition and mineralocorticoid blockade in patients with primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 31:624-629; discussion 629
26. **Arhancet GB, Woodard SS, Iyanar K, Case BL, Woerndle R, Dietz JD, Garland DJ, Collins JT, Payne MA, Blinn JR, Pomposiello SI, Hu X, Heron MI, Huang HC, Lee LF** 2013 Discovery of novel cyanodihydropyridines as potent mineralocorticoid receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 53:5970-5978
27. **Bernini G, Bacca A, Carli V, Carrara D, Materazzi G, Berti P, Miccoli P, Pisano R, Tantardini V, Bernini M, Taddei S** 2012 Cardiovascular changes in patients with primary aldosteronism after surgical or medical treatment. *Journal of Endocrinological investigation* 35:274-280
28. **Strauch B, Petrak O, Zelinka T, Wichterle D, Holaj R, Kasalicky M, Safarik L, Rosa J, Widimsky J, Jr.** 2008 Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *American Journal of Hypertension* 21:1086-1092
29. **Sindelka G, Widimsky J, Haas T, Prazny M, Hilgertova J, Skrha J** 2000 Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:21-25
30. **Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC** 1996 Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 27:1039-1045
31. **Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, Boscaro M** 2007 Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *Journal of Hypertension* 25:177-186
32. **Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA** 2008 Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Archives of Internal Medicine* 168:80-85
33. **Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A** 2005 Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 16:1320-1325
34. **Sechi LA, Di Fabio A, Bazzocchi M, Uzzau A, Catena C** 2009 Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94:1191-1197
35. **Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S** 2009 Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94:869-875
36. **Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Catena C** 2006 Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 295:2638-2645
37. **Wu VC, Yang SY, Lin JW, Cheng BW, Kuo CC, Tsai CT, Chu TS, Huang KH, Wang SM, Lin YH, Chiang CK, Chang HW, Lin CY, Lin LY, Chiu JS, Hu FC, Chueh SC, Ho YL, Liu KL, Lin SL, Yen RF,**



- Wu KD** 2011 Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clinica Chimica Acta* 412:1319-1325
38. **Wu VC, Kuo CC, Wang SM, Liu KL, Huang KH, Lin YH, Chu TS, Chang HW, Lin CY, Tsai CT, Lin LY, Chueh SC, Kao TW, Chen YM, Chiang WC, Tsai TJ, Ho YL, Lin SL, Wang WJ, Wu KD** 2011 Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *Journal of Hypertension* 29:1778-1786
39. **Kuo CC, Wu VC, Tsai CW, Wu KD** 2011 Relative kidney hyperfiltration in primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 12:113-122
40. **de Jong PE** 1985 Incidence of hyperkalaemia induced by indomethacin. *British Medical Journal (Clinical research ed)* 291:1047
41. **Dasgupta A, Tso G, Wells A** 2008 Effect of spironolactone, potassium canrenoate and their common metabolite canrenone on serum digoxin measurement by digoxin III, a new digoxin immunoassay. *Therapeutic Drug Monitoring* 30:744-747
42. **Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR, Jr.** 2000 Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85:4526-4533
43. **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* 341:709-717
44. **Sundar S, Dickinson PD** 2012 Spironolactone, a possible selective androgen receptor modulator, should be used with caution in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *BMJ Case Reports* 2012
45. **Richards J, Lim AC, Hay CW, Taylor AE, Wingate A, Nowakowska K, Pezaro C, Carreira S, Goodall J, Arlt W, McEwan IJ, de Bono JS, Attard G** 2012 Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Research* 72:2176-2182
46. **Cook CS, Berry LM, Kim DH, Burton EG, Hribar JD, Zhang L** 2002 Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 30:1344-1351
47. **Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Hellings C, Garg AX, Weir MA, Juurlink DN** 2012 Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343:d5228
48. **Cabassi A, Rocco R, Berretta R, Regolisti G, Bacchi-Modena A** 2012 Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension* 59:e18-19
49. **Morton A, Panitz B, Bush A** 2011 Eplerenone for Gitelman syndrome in pregnancy. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 16:349
50. **Mackenzie IS, Macdonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L** 2012 Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 345:e4447
51. **Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B, Sturkenboom M** 2006 Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 333:330
52. **Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M, Hallas J** 2008 Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 66:294-299